

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1970

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Alain, J., J. TERQUEM

Né le 23 Octobre 1944 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

1970

STRUCTURE ET FONCTIONS DU THYMUS

ACQUISITIONS RÉCENTES ACTION DES HORMONES SEXUELLES

Président : Monsieur R. COUJARD (Professeur)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1970

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Alain, J., J. TERQUEM

Né le 23 Octobre 1944 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

1970

STRUCTURE ET FONCTIONS

DU THYMUS

ACQUISITIONS RÉCENTES

ACTION DES HORMONES SEXUELLES

Président : Monsieur R. COUJARD (Professeur)

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Alain J. J. TERQUEM

né le 10 Octobre 1934 à Paris

1970

Présentée et soutenue publiquement le



STRUCTURE ET FONCTIONS

DU THYMUS

ACQUISITIONS RÉCENTES

ACTION DES HORMONES SEXUELLES

A Monsieur le Professeur ROGER COUJARD

Professeur d'Histologie
à la Faculté de Médecine
de Paris,

qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse,
qui, malgré ses lourdes tâches,
nous a aidés avec bienveillance,

qu'il reçoive ici l'expression de notre profonde
reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur Ag. JACQUES IZARD

Maître de Conférences d'Histologie
au Centre Hospitalier Universitaire
de Caen,

qui nous a inspirés le sujet de
cette thèse, et nous a dispensé
son aide et ses conseils avec
une sollicitude particulière,

qu'il veuille bien trouver ici le témoignage
de notre gratitude et de notre respectueuse
amitié.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543732_0022

A Monsieur le Professeur RENE COUTEAUX

Professeur d'Anatomie et Histologie
comparées à la Faculté des Sciences
de Paris,

pour la qualité de son enseignement
et l'intérêt qu'il a bien voulu
nous témoigner,

qu'il trouve ici l'expression de notre vive
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur BERNARD DROZ

pour l'aide qu'il nous apporte
constamment et la sympathie dont
il a bien voulu nous honorer,

en témoignage de notre gratitude.

Au service d'Histologie du secteur Broussais,
et en particulier à Madame Ch. COUJARD-CHAMPY,

pour l'accueil chaleureux que
nous avons trouvé auprès d'eux.

A Monsieur le Professeur JEAN RACADOT,
et au Service d'Histologie du Centre
Hospitalier Universitaire de la Pitié-
Salpêtrière,

qui nous ont initiés à l'Histologie.

A ma famille et à mes amis.

S T R U C T U R E E T F O N C T I O N S
D U T H Y M U S

A C Q U I S I T I O N S R E C E N T E S

A C T I O N D E S H O R M O N E S S E X U E L L E S

AVANT-PROPOS

Le thymus est actuellement l'objet de très nombreuses études. Vouloir apporter dès à présent une conclusion définitive à un tel sujet serait vain.

Aussi ne sera-t-il fait ici qu'une introduction aux diverses voies de recherche, après une rapide mise au point sur les très rares domaines où nos connaissances sur le thymus semblent solidement étayées.

P L A N

- Avant-propos
 - Plan
 - Introduction
 - Historique
-

PREMIERE PARTIE : STRUCTURE ET FONCTIONS DU THYMUS
 ACQUISITIONS RECENTES

- Chapitre I : Embryologie et Anatomie
 Anatomie Comparée
- Chapitre II : Histogénèse et Histologie
- Chapitre III : Approche physiologique
-

SECONDE PARTIE : ACTION DES HORMONES SEXUELLES
 SUR LE THYMUS

- Chapitre I : Relations entre gonades et thymus
- Chapitre II : Relations physiologiques entre
 hormones sexuelles et thymus
- Chapitre III : Etudes expérimentales de l'action
 des hormones sexuelles sur le thymus
- Chapitre IV : Aspects morphologiques de l'étude
 endocrinologique du thymus
-

CONCLUSIONS

I N T R O D U C T I O N

H I S T O R I Q U E

L'histoire de la connaissance du thymus commence par un curieux paradoxe : ce furent en effet les Anciens, qui, par une étrange intuition donnèrent à cet organe son plus haut rang de noblesse. Noblesse qui, après une longue et injuste déchéance, serait après tout légitime.

Pour RUFUS d'EPHESE et GALIEN, le thymus était le siège de l'âme, en tant que force vitale, des sentiments, du caractère (in COURRY et CHEDRU, 1967). Il s'agit d'ailleurs là du sens textuel de son étymologie grecque.

Puis commença une longue période d'oubli. Pour les uns, il s'agissait d'un reliquat dépourvu de toute fonction; pour d'autres, d'un matelas protecteur pour les gros vaisseaux. Quelques-uns toutefois, lui attribuèrent un rôle plus grand :

- GLISSON, au début du XVII^{ème} siècle, puis Ashley COOPER, deux siècles plus tard, remarquèrent son importance chez le jeune enfant et le fœtus, et supposèrent qu'il a un rôle dans leur croissance;
- HEWSON, à la fin du XVIII^{ème} siècle, lui attribua une fonction de contrôle lymphopoïétique.

Il fallut en fait attendre 1961 pour que l'on commençât à avoir quelques certitudes sur le rôle du thymus dans l'organisme. Les expériences de MILLER, de thynectomie d'animaux nouveaux-nés, ont montré l'importance du thymus dans les fonctions immunitaires.

Avec l'ère des greffes d'organe, l'âge d'or de la thy-mologie commence.

P R E M I E R E P A R T I E

S T R U C T U R E E T F O N C T I O N S
D U T H Y M U S

A C Q U I S I T I O N S R E C E N T E S

C H A P I T R E I :

EMBRYOLOGIE ET ANATOMIE

ANATOMIE COMPAREE

Ce domaine est de connaissance relativement ancienne. Il subsiste néanmoins quelques incertitudes. Celles-ci pourront sans doute être supprimées grâce aux nombreux travaux actuellement entrepris.

EMBRYOLOGIE

Vers le milieu du XIX^{ème} siècle, ARNOLD, ROBIN, REMAK ont soupçonné l'appareil branchial d'être à l'origine du thymus. Ceci a ensuite été confirmé par bien d'autres, comme : PRENANT, BRACHET, DELMAS...

A - LES EBAUCHES

Le thymus, chez l'homme, provient seulement de la troisième poche branchiale entoblastique. La quatrième poche donne également une ébauche thymique, mais petite et, en général, elle se résorbe sans participer à la formation du thymus. (GIROUD et LELIEVRE, 1969).

a - Origine principale.

L'ébauche, qui est paire et symétrique, se développe aux dépens de la troisième poche entoblastique. Elle apparaît vers la cinquième semaine et, en s'allongeant en direction caudale, passe en dehors de la quatrième poche à la sixième semaine (GUIDONI, 1968).

Cette ébauche est produite par une prolifération cellulaire, centrée par le canal dont l'épithélium est en cause, le ductus pharyngo-thymique, qui est un diverticule de l'intestin pharyngien.

b - Origine accessoire.

Une autre ébauche, paire et symétrique, peut également participer à la formation du thymus. Elle provient de la quatrième poche entoblastique, en arrière de l'ébauche de la parathyroïde supérieure.

Elle ne semble pas devoir persister, ni peut-être même exister, chez l'homme.

B - LA MIGRATION

Très peu de temps après leur formation, les ébauches principales s'allongent en direction caudale; elles vont ainsi rencontrer les ébauches accessoires, lorsque celles-ci existent. Il en résulte une fusion précoce; il se forme de chaque côté un massif cellulaire centré par un pédicule unique, le ductus pharyngo-thymique.

A la septième semaine, la lumière du ductus pharyngo-thymique commence à s'oblitérer, tout d'abord dans sa portion proximale (GIROUD); la portion distale subsiste un peu plus longtemps, au centre du massif épithélial. La disparition est complète à la fin de la huitième semaine.

Avec la disparition du pédicule, les ébauches perdent leurs relations avec le pharynx, dont elles se séparent à la septième semaine; elles migrent vers la profondeur dès la huitième (GUIDONI, 1968).

Au cours de leur migration, les ébauches suivent une direction caudale, oblique en avant et en dedans. Les parathyroïdes nées de la troisième poche sont entraînées et se placent au dessous des parathyroïdes nées de la quatrième.

Les ébauches descendent entre les veines cardinales antérieures, en passant en avant de l'anastomose oblique qui les unit (GUIDONI).

Les ébauches se rapprochent progressivement de la ligne médiane, et leur extrémité caudale, plus développée que la craniale, se rejoint pour fusionner au troisième mois (GIROUD; GUIDONI; TUCHMANN-DUPLESSIS...). Il existe dès lors un organe médian et unique.

Le thymus se trouve alors à l'union du cou et du thorax (GIROUD). La migration continue dans le médiastin antérieur; à la naissance, l'organe se trouve généralement appliqué contre la face antérieure du péricarde.

Cette migration explique les variations topographiques du thymus définitif. De plus, sur le trajet, pourront exister des anomalies congénitales telles que des inclusions, des kystes... (COURY et CHEDRU, 1967).

La morphologie du thymus a été, depuis un siècle, étudiée par de nombreux auteurs, tels que OLIVIER, HAMMAR, WORMS et KLOTZ... Les thèses d'ODINET (1934) et de ZOUNG KANYI (1964) font une mise au point détaillée à ce sujet.

A - ANATOMIE DESCRIPTIVE.

Il ne peut être donné de description précise de la morphologie thymique, une grande variabilité étant son caractère majeur. Le type de description sera celui du thymus d'un enfant peu avant la puberté, date où cet organe est à son développement majeur.

Le thymus est de petite taille, pesant de trente à quarante grammes. Cet organe a un aspect gras, dû à la présence d'une atmosphère adipeuse l'entourant.

Il existe le plus souvent deux lobes. Ceux-ci sont, en général, très largement anastomosés par leur face interne. Comme témoin de leur soudure, subsiste fréquemment un sillon vertical antéro-postérieur. Celui-ci est profond au niveau du pôle supérieur de l'organe, plus évasé au pôle inférieur.

La forme de chacun de ces lobes peut être très variable. Ils sont, le plus souvent piriformes, leur axe étant vertical et leur base inférieure. Deux prolongements supérieurs, à aboutissement cervical, peuvent être fréquemment observés; ce sont les cornes thymi-

ques, témoins de l'incomplète résorption du tractus qui, de chaque côté, joignait l'ébauche thymique et le pharynx.

B - ANATOMIE TOPOGRAPHIQUE.

La localisation et les rapports du thymus sont également imprécis. Cet organe peut, en effet, être en position cervicale basse, thoracique ou à l'union de ces deux régions, ce qui est le plus fréquent; quatre vingt pour cent des cas, selon OLIVIER (1923). Le thymus est cependant essentiellement thoracique, les cornes thymiques restant, seules, à la base du cou. Quelle que soit sa hauteur, cet organe occupe toujours une position antérieure, appartenant donc, le plus souvent, au médiastin antérieur.

Les rapports avec le coeur sont particulièrement étroits, le thymus reposant fréquemment sur la face antéro-supérieure du péricarde.

C - VASCULARISATION ET INNERVATION.

La vascularisation a été notamment étudiée par OLIVIER. La même diversité se retrouve.

a - les artères.

Une vascularisation principale, relativement constante, provient des artères mammaires internes et thyroïdiennes inférieures.

Une vascularisation accessoire, inconstante mais pouvant parfois être seule à exister, parvient du tronc brachio-céphalique, des artères diaphragmatiques supérieures, thyroïdienne moyenne de Neubauer, voire même des carotides primitives, du tronc thyro-bicervico-scapulaire ou de la crosse de l'aorte.

b - les veines.

Le retour veineux se fait par des vaisseaux en nombre et importance variables. Leur destinée est diverse; ils gagnent le plus souvent le tronc veineux brachio-céphalique gauche.

c - les lymphatiques.

Leur importance serait faible, quant à leur débit. Il est cependant difficile de l'évaluer avec précision. CHASSAGNE (1941) et VOROBIEVA (1961) ont montré la dépendance des vaisseaux lymphatiques thymiques vis-à-vis des chaînes mammaires internes, médiastinales antérieures et rétrothymiques.

d - Innervation.

Elle a été récemment étudiée par GODINON (1961) puis par DELAGRANGE et col. (1964).

L'innervation est presque totalement d'origine sympathique et vagale. ODINET, dans sa thèse (1934), remarque qu'elle se fait presque constamment par l'intermédiaire de rameaux cardiaques; ceci pourrait expliquer certains faits pathologiques.

Une contribution accessoire récurrentielle et phrénique peut exister (DELAGRANGE et col., 1964).

A N A T O M I E C O M P A R E E

Le thymus existe chez tous les vertébrés. Il dérive toujours d'ébauches paires fournies par les poches branchiales entoblastiques. Dans certains cas, l'épiblaste peut participer à l'organogénèse.

A - EBAUCHES ENTOBLASTIQUES.

Une systématization est difficile, car ici encore, le thymus se signale par une grande variabilité, d'origine, qui ne se laisse guère classer en une série phylogénétique.

Deux faits cependant se dégagent :

- si toutes les fentes branchiales n'interviennent pas toujours, il semble qu'elles en soient toutes capables (BRACHET, 1935); cependant, le nombre de poches branchiales donnant naissance au thymus diminue progressivement de six (chez les Sélaciens) à un (chez les mammifères).
- les ébauches thymiques dorsales des vertébrés inférieurs sont remplacés chez les mammifères par des ébauches ventrales, qui leur sont probablement homologues (JOLLY, 1915).

De plus, dans les groupes les plus primitifs, le thymus peut rester métamérisé (chez les Sélaciens), bilatéral (chez tous les poissons), en rapport avec la cavité branchiale (chez les Téléostéens). Dans les groupes plus évolués, les ébauches se séparèrent nettement de leur lieu d'origine, en accomplissant une migration de plus en plus accentuée. Le thymus, par fusion de ses ébauches bilaté-

rales, devient un organe unique et médian.

B - PARTICIPATION EPIBLASTIQUE.

La participation de l'épiblaste du sinus cervical dans la formation du thymus fut soupçonnée puis confirmée par divers auteurs (voir en particulier BRACHET, 1935), dans diverses espèces de mammifères.

C'est ainsi que BRACHET et son école distinguent deux thymus, non seulement par leur topographie, mais aussi par leur origine :

- le thymus cervical, dont la migration est réduite et où la participation épiblastique est importante;
- le thymus thoracique, dont la migration est plus prononcée; il provient exclusivement des poches branchiales.

Suivant les espèces, il peut y avoir ou non régression de l'un de ces organes. La présence, même transitoire, du thymus thoracique est absolument constante, alors que celle du thymus cervical n'a été montrée que chez certaines espèces animales.

C'est ainsi que l'on peut, schématiquement, distinguer deux cas :

- la très grande majorité des animaux ne possèdent qu'un seul thymus, d'origine entoblastique;
- quelques-uns, comme le porc, la chèvre, certains Marsupiaux, la taupe, le cobaye, présentent deux thymus, cervical et thoracique (voir en particulier GUIDONI, 1968).

Chez le cobaye, cependant, le thymus thoracique est transitoire, et le seul thymus persistant, cervical, provient d'une ébauche double : entoblastique (troisième poche) et épiblastique (sinus cervical), selon BRACHET

et d'un petit dérivé issu de la deuxième poche (de WINIWARTER, 1933).

Il n'existe, chez l'homme, aucune preuve d'une participation épiblastique, bien que PRENANT l'ait soupçonnée d'avoir au moins un rôle inducteur sur les autres constituants.

C - PARTICIPATION MESOBLASTIQUE.

Elle est constante dans toutes les espèces présentant un thymus. Elle est fournie par le mésenchyme environnant. Cette participation sera étudiée plus en détail ultérieurement.

D - CAS PARTICULIER DES OISEAUX.

Les oiseaux ont une place à part du fait de l'existence chez ces animaux d'un organe lymphoïde particulier : la bourse de Fabricius. Les études physiologiques montrent que cette formation est responsable de l'immunité par anti-corps circulants.

Le thymus des oiseaux garde le contrôle des réactions immunitaires cellulaires. Cet organe est cervical, avec une participation mixte : ectoblastique, par le sinus cervical (HAMMOND, 1954), entoblastique, par des ébauches provenant des troisième et quatrième poches branchiales.

Le schéma ci-contre résume ces diverses modalités de la formation thymique.

C H A P I T R E I I

HISTOGENESE ET HISTOLOGIE

Les études morphologiques du thymus sont actuellement très nombreuses. Cependant, malgré le nombre des acquisitions récentes en ce domaine, certains problèmes restent sans solution satisfaisante.

H I S T O G E N E S E

Les problèmes posés par l'organogénèse thymique ont été envisagés plus haut. Le thymus humain est formé de deux ébauches : entoblastique et mésenchymateuse; une participation épiblastique reste très hypothétique.

A - EBAUCHE ENTOBLASTIQUE.

Les ébauches thymiques se développent aux dépens de l'épithélium, entoblastique, de l'appareil branchial. Il se forme, par bourgeonnement, des massifs cellulaires compacts. Chacun de ces massifs est centré par une évagination, de l'épithélium pharyngien, qui leur a donné naissance; ces pédicules pharyngiens forment ainsi un axe creux, entouré par un manchon cellulaire.

Les massifs épithéliaux s'accroissent par bourgeonnement, tandis que leur lumière va bientôt disparaître; tout d'abord dans la partie proximale du pédicule, puis enfin disparition complète de la partie distale, pour aboutir à un massif cellulaire plein et compact (voir en particulier GUIDONI, 1968; ACKERMAN et KNOUFF, 1965).

Les cellules épithéliales vont changer d'aspect, alors que le mésenchyme se condense autour de l'ébauche. Elles vont, en s'espacant les unes des autres, donner une apparence réticulaire à ce massif épithélial. L'embryon a alors environ vingt cinq millimètres (BARGMANN, 1942).

Lorsque les cellules épithéliales ont formé un véritable

réseau, deux autres phénomènes surviennent en même temps :

- pénétration des capillaires,
- apparition de grandes cellules basophiles, de même morphologie que les grands lymphocytes du système lymphatique. (ACKERMANN et KNOUFF, 1965).

Le problème de l'éventuelle antériorité de l'un de ces phénomènes sur l'autre est particulièrement discuté. Représentant un argument déterminant pour l'origine du thymocyte, ce point sera détaillé plus loin.

B - EBAUCHE MESENCHYMATEUSE.

Lorsque l'embryon atteint la taille de vingt millimètres, le mésenchyme environnant l'ébauche épithéliale commence à se densifier, pour bientôt former une capsule périphérique.

Cette capsule sera vascularisée, dès le stade vingt cinq millimètres par de larges capillaires embryonnaires (BARGMANN, 1942).

Puis, de cette capsule, partent bientôt des éperons conjunctivo-vasculaires, à direction centripète. En progressant vers le centre de l'ébauche, les éperons repoussent les éléments épithéliaux; il se crée une lobulation de l'organe.

A partir du stade vingt neuf millimètres, les vaisseaux, qui, jusque là, se trouvaient exclusivement dans la capsule et les éperons conjonctifs, pénètrent à l'intérieur de l'ébauche épithéliale.

C - ORGANE DEFINITIF.

Après cet envahissement vasculaire, les éléments épithé-
liaux et conjonctifs sont en étroit contact. Il devient
dès lors difficile de savoir quelles seront les partici-
pations entoblastique et mésenchymateuse.

C'est ainsi que se pose le problème de l'origine des
grandes cellules basophiles apparues dans les mailles
du réseau épithélial.

Dès le stade trente millimètres, deux lignées cellulai-
res coexistent : des cellules réticulaires et une popu-
lation de cellules rondes et de diverse taille, les thymo-
cytes.

L'activité mitotique est particulièrement importante, et
ce dans toute l'étendue de l'ébauche. Cependant, au sta-
de embryonnaire de trente cinq millimètres environ, on
observe des régions, au centre du parenchyme, où l'acti-
vité mitotique est plus faible; il s'agit de la substan-
médullaire thymique, qui va progressivement augmenter de
volume.

A la fin du troisième mois de gestation, deux régions
peuvent ainsi être distinguées :

- le cortex, qui est caractérisé par une grande activi-
té mitotique et une grande quantité de thymocytes, res-
ponsables, du fait de leur densité, de l'aspect foncé
de cette région;
- la médulla, où le nombre des mitoses est inférieur
et où la plus faible proportion de thymocytes explique
l'aspect plus clair de cette région.

Au début du quatrième mois apparaissent dans la médulla
des corpuscules de Hassall. Dès lors, le thymus a sen-
siblement la même structure qu'après la naissance.

H I S T O L O G I E

Sera décrit le thymus à son développement maximum : celui d'un enfant peu avant la puberté.

A - HISTOLOGIE TOPOGRAPHIQUE.

Le thymus est formé de deux lobes, mais cette lobation est le plus souvent peu visible.

Chacun de ces lobes est lui-même subdivisé en lobules de un demi à deux millimètres de diamètre. Il est le plus souvent impossible sur une coupe de distinguer les subdivisions primaires, le sillon interlobaire, et les subdivisions secondaires, les incisures interlobulaires.

Chaque lobule est formé de deux régions d'aspect différent :

- le cortex, formant une zone périphérique très colorable.
- la médulla, beaucoup plus claire, au centre du lobule.

Une reconstitution montre que dans chaque lobe la substance médullaire est en continuité d'un lobule à l'autre; la lobulation n'intéresse donc que la corticale. La médullaire constitue ainsi un arbre, dont chaque branche est complètement entourée par un manchon de substance corticale.

L'organe est entouré par une fine capsule conjonctive qui, par sa périphérie, est en continuité avec une atmosphère adipeuse.

Cette capsule émet vers la profondeur des expansions en éperons. Celles-ci sont responsables de la lobulation du thymus.

B - CYTOLOGIE.

a - Les cellules du cortex.

Il est pratique de suivre la classification de SAINTE-MARIE et LEBLOND (1964), le terme lymphocyte étant remplacé par "thymocyte", pour éviter une assimilation, à priori non évidente. Le cortex est formé de divers thymocytes, et de cellules réticulaires dispersées. Les thymocytes sont reconnaissables à leur cytoplasme à limite nette, basophile, dont la taille est proportionnelle à celle du noyau. Suivant la taille de celui-ci, on peut distinguer des petits, moyens et grands thymocytes.

- cellules au repos.

1) Les grands thymocytes.

Noyaux de 5,9 à 8,6 microns. Ils sont généralement ronds ou ovales, avec un fond incolore et une chromatine abondante. Ces cellules sont parfois réunies en groupe d'éléments de même taille.

2) Les moyens thymocytes.

Noyaux de 4,6 à 5,9 microns. Leur apparence est plus compacte que celle des noyaux des grands thymocytes. Leur cytoplasme est moins abondant.

3) Les petits thymocytes.

Noyaux de diamètre inférieur à 4,6 microns.
Leur cytoplasme est très réduit. Leur noyau contient des masses chromatiniennes très denses.

4) Les cellules réticulaires.

Elles possèdent des noyaux de 6,8 à 10,7 microns. Ceux-ci sont ovales ou ronds, clairs. La colorabilité de leur membrane nucléaire, de leur nucléole et de leur chromatine est différente de celle des thymocytes. Le cytoplasme n'est habituellement pas visible, le noyau étant directement entouré de thymocytes. Dans quelques cas, il est possible de distinguer un cytoplasme pâle, de contour imprécis.

Une classification de différents types de cellules réticulaires est difficile en microscopie photonique.

5) Les formes cellulaires de transition.

Quelques cellules ont un aspect intermédiaire entre celui des cellules réticulaires et celui des grands thymocytes. SAINTE-MARIE et LEBLOND en distinguent deux types :

- des cellules qu'ils appellent "cellules réticulaires lymphocytoïdes", avec un noyau ressemblant à celui des cellules réticulaires, mais plus petit et d'une colorabilité différente, et un cytoplasme à fines granulations basophiles.
- des cellules intermédiaires entre les précédentes et les grands thymocytes : le cytoplasme, basophile, est abondant mais de limites mal définies; le noyau contient plus de chromatine que les noyaux de cellules réticulaires.

- cellules en division

L'abondance des mitoses dans le cortex thymique est connue depuis DUSTIN (1913) et BERGMANN (1943). Il existe en fait depuis la périphérie vers la médulla un gradient décroissant de fréquence mitotique.

La grande variété des figures rencontrées rend ici leur énumération impossible. SAINTE-MARIE et LEBLOND en ont donné en 1964 de parfaites descriptions. Ces auteurs montrent l'existence de mitoses dans les deux lignées cellulaires, thymocytes, et cellules réticulées. Les divers thymocytes peuvent être vus en division, grands, moyens, et même petits.

b - Les cellules de la médulla.

Les types cellulaires sont les mêmes que ceux rencontrés dans la médulla, mais leurs proportions sont différentes. Les thymocytes, qui étaient responsables de la forte colorabilité du cortex, sont ici moins nombreux, et la médulla a un aspect général plus clair. SAINTE-MARIE et LEBLOND décrivent de plus quelques différences morphologiques mineures.

- Les cellules réticulaires.

Leur cytoplasme est plus abondant et plus visible que celui des cellules du cortex. Les noyaux moins réguliers et souvent plus larges. Il existe comme dans le cortex des mitoses. Les images de dégénérescence sont par contre plus fréquentes. Ces cellules peuvent se grouper et former des corpuscules de HASSALL, caractéristiques de la médulla.

- Les thymocytes.

Grands et petits thymocytes sont rares dans la médulla. Ils ont même morphologie que ceux du cortex, exception faite de leur contour nucléaire qui est moins régulier.

Les petits thymocytes sont donc les représentants presque exclusifs de leur lignée dans la médulla. Leurs noyaux sont plus grands et plus pâles que ceux des cellules homologues du cortex. Il existe fréquemment des expansions nucléaires, responsables de l'aspect crénelé des noyaux. Les mitoses sont rares mais non exceptionnelles.

c - Les types cellulaires rares.

De nombreux auteurs ont signalé la présence d'éléments rares, surtout dans la médullaire.

- les cellules myoïdes, retrouvées dans de nombreuses espèces. Leur présence dans le thymus humain, adulte ou foetal, a fait l'objet de plusieurs travaux récents; notamment BOCKMAN 1968.

- des plasmocytes, pouvant dans certaines conditions pathologiques être en assez grand nombre.

- une variété de types cellulaires moins caractéristiques :

- . cellules kystiques
- . cellules ciliées
- . cellules contenant des substances P.A.S. positives

Ces divers aspects posent le problème d'une éventuelle sécrétion par des cellules thymiques, problème qui sera envisagé plus loin.

d - Les corpuscules de HASSALL.

Les corpuscules de HASSALL sont des formations sphériques situées dans la médulla. Ils sont très variables en forme et en dimension, celle-ci pouvant être de dix à cent microns.

L'hypothèse de leur origine épithéliale, soutenue par HAMMAR dès 1905, a prévalu.

Malgré leur polymorphisme, on peut généralement leur décrire deux régions : une zone centrale et une périphérie.

- le centre est composé d'une masse paraissant amorphe, nécrotique et d'une colorabilité semblable à celle de la kératine. On y trouve fréquemment des débris nucléaires et des polynucléaires.

- la périphérie est formée de plusieurs couches de cellules aplaties et imbriquées, disposées concentriquement et donnant un aspect feuilleté en bulbe d'oignon à ces corpuscules. Les cellules les plus externes sont des cellules réticulées normales, qui vont ensuite subir une évolution en prenant dans les couches plus internes un aspect dégénératif. Il se produit une pycnose progressive du noyau, un aplatissement du cytoplasme dont l'acidophilie augmente. Des thymocytes phagocytés sont souvent visibles dans leur corps cytoplasmique.

Leur signification, encore inconnue, fera l'objet de remarques ultérieures.

C - VASCULARISATION.

a - Sanguine.

- Systématisation.

Les techniques d'injection vasculaire montrent un important contraste dans la vascularisation des régions corticale et médullaire.

Les artères afférentes s'enfoncent profondément dans l'épaisseur des travées interlobulaires. Au sommet de ces éperons, c'est-à-dire à l'union des substances corticales et médullaires, elles se résolvent en une série d'artérioles.

De ces artérioles naît un réseau capillaire, abondant dans le cortex, pauvre dans la médulla. Ce réseau est collecté par un système veineux particulier.

Un arceau veineux, à la limite des deux régions, reçoit les capillaires de la médulla et les plus internes de la région corticale. Un second arceau, en périphérie du lobule, reçoit le restant du réseau cortical. La vascularisation capillaire du cortex est ainsi tendue entre deux anneaux veineux, situés aux deux frontières de cette région.

Il existe un grand nombre d'anastomose. Il n'y a donc pas d'artères terminales, chaque lobule recevant une vascularisation d'origine multiple. De même les réseaux veineux sont largement intercommunicants, par le réseau capillaire et par des anastomoses veineuses.

Le schéma ci-contre résume cette organisation.

- Structure.

Elle est difficile à étudier en microscopie photonique. Les anciens auteurs avaient cependant remarqué que les vaisseaux semblaient être toujours isolés du parenchyme thymique.

Cet aspect a été confirmé. Récemment, SAINTE-MARIE et LEBLOND ont montré, en microscopie optique, une organisation particulière de certaines veines de la médullaire. Une gaine, séparée de la paroi vasculaire par un espace distinct, les entoure comme un manchon. Cette disposition forme un véritable canal périvasculaire, qui aurait un rôle particulier dans l'émigration des thymocytes, de nombreuses images de mitoses étant visibles à ce niveau.

b - Lymphatique

La vascularisation lymphatique du thymus est peu connue. Elle est classiquement peu importante.

La présence, en plein parenchyme, de vaisseaux lymphatiques serait exceptionnelle, mais non impossible. La quasi totalité des lymphatiques naît en périphérie des lobules, dans le tissu conjonctif environnant. Des troncs lymphatiques valvulés accompagnent les vaisseaux sanguins dans leur trajet interlobulaire.

Il est cependant possible que la vascularisation lymphatique soit plus importante que ce que l'on admet classiquement. Les gaines périvasculaires peuvent en effet permettre une circulation abondante de la lymphe.

D - INNERVATION

Elle semble peu importante. Les nerfs suivent le trajet des vaisseaux dans les espaces interlobulaires. Quelques fibres peuvent pénétrer dans la substance médullaire et se terminer par de petits renflements. L'innervation serait en totalité vasomotrice. (BARGMANN, 1943).

U L T R A S T R U C T U R E .

Depuis dix ans les études de l'ultrastructure du thymus sont particulièrement nombreuses. PALUMBI et MILLONIG 1960, TANAKA 1962, CLARK 1963, HOSHINO 1963, ELVES 1964, IZARD 1964, MURRAY 1964... Cependant malgré l'abondance des données un lien n'a pas encore pu être formellement établi entre structure et fonction.

A - LE RETICULUM THYMIQUE.

L'étude en microscopie électronique des cellules réticulaires permet d'en distinguer au moins deux types :

- . des cellules réticulaires possédant des desmosomes
 - . des cellules ayant un aspect macrophagique
- (. éventuellement un troisième type, les cellules réticulaires denses).

a - Les cellules réticulaires à desmosomes.

Ce sont les plus nombreuses des cellules réticulaires thymiques. L'histogénèse et la présence de desmosomes rend leur origine épithéliale probable.

Les noyaux sont caractéristiques : grands, de forme irrégulière; la chromatine est particulièrement peu dense, le nucléole est caractéristique, central, sphérique, avec un nucleolonema très développé.

Le corps cytoplasmique est étoilé et émet des prolongements fins s'insinuant entre les thymocytes voisins.

Ces cellules ainsi que leurs prolongements sont unis par des desmosomes (maculae adherentes) vers lesquels convergent fréquemment des tonofilaments.

Le contenu cytoplasmique est réduit : les organites habituels, mitochondries, complexes de Golgi, ribosomes; les inclusions de glycogène ou de lipides sont rares. On rencontre parfois quelques corps multivésiculaires, quelques cavités intracytoplasmiques, mais jamais de grains de sécrétion évidents.

Il existe dans les thymus foetaux quelques différences dans le contenu cytoplasmique de ces cellules. IZARD en 1966 montre chez le cobaye la présence dans le cytoplasme de cellules du fœtus et de nouveaux nés la présence de nombreuses granulations de glycogène, des vacuoles claires et des enclaves lipidiques.

Ces cellules réticulaires ont sensiblement le même aspect dans le cortex et la médullaire. Certaines, cependant, se modifient en participant à la formation des corpuscules de Hassall.

b - Les cellules réticulaires macrophagiques.

Leur nombre est plus réduit. HOSHINO 1963 et CLARK 1963 leur attribuent une origine mésenchymateuse, assimilant donc cette seconde catégorie de cellules à d'authentiques macrophages.

Leurs noyaux sont denses, ronds ou encochés; le nucléole inconstamment retrouvé. Les prolongements cytoplasmiques sont plus courts et plus larges que ceux des cellules précédentes.

Il n'est jamais observé de desmosomes ni de tonofilaments à leur niveau.

Le contenu cytoplasmique est abondant : complexe de Golgi développé, ergastoplasme important, contrastent avec ceux, beaucoup plus réduits, des cellules à desmosomes.

Leur caractéristique essentielle est cependant la présence de phagosomes : inclusions denses, irrégulières et hétérogènes, entourées d'une membrane simple ou double. Le contenu de ces inclusions, souvent colorable par le plomb, est responsable du caractère PAS positif de certaines de ces cellules, en microscopie optique.

De même la présence de lysosomes peut permettre la mise en évidence de phosphatases acides, avec des techniques dérivées de celle de Gomori.

Il faut remarquer que, si l'on observe habituellement une membrane basale entre des cellules épithéliales et conjonctives, il n'en existe pas entre ces cellules macrophagiques et celles à desmosomes.

(On ne décrit pas de modification de leur aspect en fonction de l'âge.

b - Les cellules réticulaires denses.

Un autre type de cellule réticulaire a récemment été décrit par IZARD et de HARVEN (1968). Ce dernier type est caractérisé par la présence de très nombreux ribosomes, également répartis dans un cytoplasme dense et de fins prolongements entourant les thymocytes.

Ces cellules ont été décrites chez la souris, mais existeraient probablement dans d'autres espèces.

B - LES THYMOCYTES.

a - les petits thymocytes.

Ils sont facilement reconnaissables par l'aspect dense de leurs noyaux, possédant une chromatine abondante, volontiers en périphérie, et une masse chromatinienne centrale, caractéristique. Le nucléole n'est pas visible dans les conditions habituelles (IZARD et BERNHARD, 1962).

La grande taille de ces noyaux contraste avec celle, exiguë, des cytoplasmes. Ces derniers contiennent des mitochondries et de nombreux ribosomes libres. Il n'y a pas d'ergastoplasme individualisé.

b - les moyens et grands thymocytes.

La taille de leurs noyaux est plus importante. Ceux-ci sont moins denses et présentent un nucléole légèrement excentré, dont le nucléolonéma est moins développé que celui des cellules réticulaires à desmosomes.

Dans leurs cytoplasmes, complexes de Golgi et quelques lamelles ergastoplasmiques sont fréquemment retrouvés.

- Les thymocytes ne présentent pas de modification morphologique évidente en fonction de l'âge.

- Une figure particulière, de signification inconnue, a été décrite, par divers auteurs, au niveau des thymocytes : les "nuclear blebs". Ce sont des excroissances de la membrane nucléaire, pouvant parfois former des images myéliniformes. Ces formations ont été décrites par HOSHINO (1963) et TÖRÖ (1966) dans le thymus d'animaux adultes; par IZARD (1964) dans celui de fœtus, avec, peut-être, une fréquence supérieure de ces images.

ACKERMAN (1962) les avait observées dans la bourse de Fabricius.

B - LES CORPUSCULES DE HASSALL.

Leur ultrastructure a été étudiée notamment par PALUMBI et MILLONIG en 1960, HOSHINO en 1963, KOHNEN et WEISS en 1964, IZARD en 1964.

Elle permet d'observer la transformation des cellules réticulaires à desmosomes en éléments kératinisés.

IZARD décrit deux zones, surtout visibles lorsque les conditions, comme l'hyperoestrogénisme, ont accentué la taille des corpuscules.

La zone périphérique montre une charge progressive des cellules en tonofilaments. L'appareil de Golgi est particulièrement développé. Il existe une apparition de granules dont certains pourraient correspondre aux granules de kératohyaline. IZARD observe de plus une charge glyco-génique et quelques grains de mucigène.

La zone centrale est constituée de cellules pycnotiques, dont les noyaux ont souvent disparu. Le cytoplasme renferme un grand nombre de filaments souvent rattachés à des desmosomes.

La présence de quelques éléments non épithéliaux au niveau des corpuscules de Hassall est peu fréquente mais possible : c'est ainsi que IZARD décrit dans certains d'entre eux des fibroblastes et des fibres de réticuline, mais isolés des éléments épithéliaux par une membrane basale. La présence de polynucléaires est relativement fréquente.

Il sera étudié plus loin les modifications morphologiques rencontrées au niveau de ces corpuscules dans certaines conditions physiologiques et expérimentales.

Certaines interprétations du rôle physiologique du thymus avaient fait prévoir une barrière s'opposant à l'entrée d'antigènes dans cet organe (MARSHALL et WHITE, 1961). Weiss, en 1963, décrit effectivement une telle barrière hématothymique.

Les capillaires sont des capillaires vrais : limités par un endothélium continu et bordés par une membrane basale. Le cytoplasme des cellules endothéliales est fréquemment haut. Des vacuoles de pinocytose sont observables à son niveau. Les jonctions cellulaires sont souvent étroites, sans que l'on sache si elles sont ou non étanches. Il existe donc des rapports particulièrement intimes entre les cellules endothéliales de ces capillaires.

Il existe fréquemment, en dehors de la membrane basale de l'endothélium, un espace périvasculaire où peuvent se trouver des cellules adventitielles de type macrophagique, et parfois des fibroblastes.

Plus en périphérie, on rencontre successivement la membrane basale des cellules réticulaires à desmosomes et des prolongements de ces cellules, qui s'y reposent. Ces prolongements forment autour du capillaire une enveloppe plus ou moins fermée.

Les thymocytes se trouvent donc isolés de la lumière du capillaire par une "barrière" formée :

- le cas échéant, des prolongements des cellules réticulaires à desmosomes,
- de la membrane basale de ces cellules,
- de l'espace périvasculaire (et des éventuels macrophages),
- de la membrane basale de l'endothélium
- du cytoplasme des cellules endothéliales.

Cependant, si cette barrière peut être ainsi observée, elle est le plus souvent très incomplète :

- on observe couramment des thymocytes en contact direct avec la membrane basale du capillaire (IZARD, 1964)
- KRAMARSKY, en 1967, rapporte même la présence de pores dans la paroi endothéliale.

Il est donc possible de présenter des arguments morphologiques en faveur de l'existence d'une barrière hématothymique. Les images observées, cependant, sont insuffisantes pour que l'on puisse affirmer la constance de cette barrière.

C H A P I T R E III .

APPROCHE PHYSIOLOGIQUE

Avant les expériences de MILLER, en 1961, de thymectomie de souriceaux nouveaux-nés, on ne savait pratiquement rien de certain sur le rôle du thymus dans l'organisme. Maintenant que l'importance immunitaire du thymus est connue, avec l'ère des greffes d'organe l'âge d'or de la thymologie commence.

THYMUS ET LYMPHOPOIESE.

Depuis l'individualisation par HEWSON, en 1770, du lymphocyte, le thymus a été considéré comme un organe formateur de lymphocyte. Il ne s'agissait en fait que d'une conviction; la preuve n'a que tout récemment été fournie par MILLER.

En faveur de l'appartenance du thymus au système lymphoïde les présomptions sont nombreuses et convergentes :

a - arguments morphologiques :

- . pour de nombreux auteurs il est à priori évident que les thymocytes sont des lymphocytes. Il existe en effet une analogie morphologique absolue.
- . le thymus est le premier organe où apparaissent, lors de l'embryogénèse, ces "lymphocytes".

Le thymus aurait donc une place privilégiée dans la lymphopoïèse.

b - arguments cliniques :

- . un syndrome décrit, en 1950, par GLANZMANN sous le nom de lymphophtisie essentielle associe une hypoplasie thymique et une lymphopénie. Une hypogammaglobulinémie peut également être présente.

Le rôle du thymus dans la lymphopoïèse est donc très probable.

Les premières preuves expérimentales ont été apportées, en 1961, par MILLER, qui a effectué chez des souris nouveaux-nés une thymectomie. Celle-ci provoqua divers

troubles, en particulier une aplasie totale du système lymphoïde. Des résultats identiques sont obtenus par DAMECHER, en 1963, chez le hamster.

La contre-expérience, c'est-à-dire la greffe secondaire d'un thymus à ces animaux thymectomisés, montre la suppression totale de tous les effets de la thymectomie.

Les mêmes expériences pratiquées chez le chien ou le chat ne montrent que peu ou pas de troubles chez les nouveaux-nés thymectomisés.

Il se présente donc deux cas :

- chez certains animaux, comme la souris ou le hamster, les lymphocytes n'apparaissent que tardivement dans les organes lymphoïdes périphériques, ganglions, rate,... et la thymectomie pratiquée à la naissance, c'est-à-dire dans ce cas avant l'apparition périphérique des lymphocytes, a pour résultat une diminution, non spontanément compensée, de ceux-ci.
- chez d'autres, le chien, le chat, et c'est aussi le cas de l'homme, la périphérisation des lymphocytes étant antérieure à la naissance, la thymectomie néo-natale est pratiquement sans effets.

Le thymus a donc un rôle fondamental dans la lymphopoïèse, du moins au début de celle-ci. Il se pose de très nombreux problèmes qui vont successivement être envisagés.

A - ORIGINE DES THYMOCYTES.

Celle-ci reste controversée et deux hypothèses s'affrontent : origine épithéliale, c'est-à-dire endoblastique, et origine mésenchymateuse.

a - origine épithéliale.

Pour les défenseurs de cette théorie, les thymocytes proviennent directement des cellules épithéliales qui ont subi une transformation graduelle. Les thymocytes seraient donc d'origine entoblastique, si l'on admet cette origine pour le réticulum thymique.

DUSTIN, en 1909, fut le premier à montrer, dans le thymus des reptiles, des formes de transition entre les cellules réticulaires épithéliales et les thymocytes.

De nouveaux arguments furent plus récemment apportés.

- AUERBACH, en 1961, observe, chez la souris, l'apparition de thymocytes dans des cultures d'ébauches thymiques purement épithéliales.

- ACKERMAN et KNOUFF, en 1965, montrent, chez des embryons d'oiseaux, que l'apparition des thymocytes s'effectue d'abord dans le thymus, puis dans le mésenchyme environnant.

- SAINTE-MARIE et LEBLOND, en 1965, lors d'une étude cytologique des diverses catégories cellulaires du thymus du rat, établissent une filiation allant des cellules réticulaires aux petits thymocytes.

Une confirmation ultrastructurale de l'existence de ces formes de transition n'a cependant jamais pu être faite, d'une manière formelle.

b - Origine mésenchymateuse.

MAXIMOV, en 1909, et HAMMAR, en 1909, les thymocytes proviendraient, non d'une transformation des cellules réticulaires épithéliales, mais d'une immigration d'éléments cellulaires venant du mésenchyme environnant.

En faveur de cette théorie, il existe un argument d'ordre formel : la théorie "uniciste" de l'origine commune de toute une famille cellulaire, dérivée du mésenchyme, perdrait beaucoup de sa cohérence, si le thymocyte et les cellules qui peuvent en dériver n'appartenaient pas à cet ensemble.

Certains arguments expérimentaux récents confirmeraient cette seconde théorie.

- HARRIS et FORD, en 1964, montrent que, dans des thymus de souris transférés à d'autres individus thymectomisés, les thymocytes apparaissent dans le greffon appartenant à l'hôte, et non au donneur.
- MOORE et OWEN, en 1967, montrent la migration de cellules souches, marquées, du sang dans le thymus primitif.

On peut remarquer, en fait, que les deux théories apportent des arguments de valeur, et qu'il n'est pas encore possible de trancher avec certitude. Les difficultés expérimentales sont grandes, du fait de la précocité de ces phénomènes dans l'embryogénèse. Les expériences in vitro sont, certes élégantes, mais bien peu physiologiques, il est donc difficile de transposer avec certitude les faits expérimentaux aux mécanismes in vivo.

B - DESTINEE DES THYMOCYTES

Les données les plus importantes ont été obtenues avec des techniques de marquage cellulaire. Il est établi que certains lymphocytes proviennent du thymus (MURRAY et WOODS, 1965).

Des arguments morphologiques, s'appuyant en particulier

sur l'étude de fréquences mitotiques, prouvaient déjà une migration intrathymique, puis extra thymique des thymocytes (SAINT MARIE et LEBLOND, 1964).

Divers points posent encore des problèmes :

- les expériences de transplantation de greffon thymique et l'étude des migrations cellulaires par l'utilisation du chromosome T 6 comme marqueur (HARRIS et FORB, 1964), montrent une double circulation de lymphocytes au niveau du thymus : pénétration et sortie. L'éventuelle relation de ces deux circulations n'est pas encore connue dans les conditions physiologiques normales.
- les techniques de marquage montrent que les thymocytes appartiennent au groupe des lymphocytes à vie courte. Cependant la thymectomie n'affecte que le pool des lymphocytes à vie longue.
- la production intrathymique de thymocytes est supérieure à la quantité de cellules émigrantes. Il existe donc une destruction intrathymique, mais ses modalités sont mal connues.

De cet ensemble de données plusieurs conclusions peuvent être formulées :

- a - le rôle du thymus dans le développement du système lymphoïde. Deux explications en ont été données :
 - . la théorie de la colonisation, c'est-à-dire un phénomène cellulaire. Les premiers lymphocytes sont d'origine thymique et vont migrer dans les sites périphériques.
 - . la théorie hormonale : le thymus exercerait une action sur les sites périphériques par une hormone stimulant la lymphopoïèse. Ce problème sera développé plus loin. Ces deux hypothèses ne sont pas absolument exclusives l'une de l'autre.

b - la production lymphocytaire du thymus.

- . le thymus participe à la lymphopoïèse d'une manière intensive chez le jeune mais également, quoique à un degré moindre chez l'adulte (GLOBERSON, 1962, METCALF, 1962...).
- . les lymphocytes produits sont des cellules à vie courte (EVERETT, 1964).
- . leur destinée est soit la mort, en général dans un tissu épithélial, avec transfert de nucléosides à ces cellules, soit la transformation par une ou plusieurs mitoses en lymphocyte à vie longue.

c - la régulation de la lymphopoïèse thymique. Elle est très mal connue. SAINT PIERRE (1969) distingue des facteurs de deux types :

- . les facteurs extrinsèques, comme les corticostéroïdes, le stress, les hormones sexuelles...
Il faut noter que les stimulations antigéniques ne semblent pas influencer la lymphopoïèse thymique.
- . les facteurs intrinsèques qui restent encore hypothétiques; il s'agirait de substances ayant une action locale sur la production cellulaire.

LYMPHOCYTE ET IMMUNITÉ

L'organisme, lors d'agression antigénique, peut développer deux types de réponse immunitaire : formation d'anticorps circulants ou réaction cellulaire locale. Cette dernière modalité n'est connue que depuis peu, car elle s'est longtemps heurtée à l'opinion classique de la seule action des anticorps humoraux dans les réactions immunitaires.

Le rôle du lymphocyte est resté mystérieux jusqu'à ce que l'on ait démontré tout récemment son importance dans les phénomènes immunitaires. Dépourvu de lymphocytes, un animal montre une nette diminution des réponses primaires par anticorps et de son aptitude à développer une immunité cellulaire. En 1965, GOWANS et MAC GREGOR montrent que le rétablissement des réponses immunologiques peut être obtenu par la correction de la déficience en lymphocytes, par repopulation spontanée ou par injection de lymphocytes.

Le lymphocyte est loin d'avoir livré tous ses secrets, mais les études le concernant sont actuellement particulièrement nombreuses et fructueuses. Quelques points semblent ainsi être bien établis.

A - DIVERSITÉ DE LA POPULATION LYMPHOCYTAIRE.

a - Diversité morphologique.

L'existence de diverses formes cytologiques dans la lignée lymphocytaire, grands lymphocytes ou lymphoblastes, moyens

et petits lymphocytes, n'apporte que peu de choses pour la compréhension de la physiologie du système lymphoïde et rend son étude plus difficile. SAINTE MARIE et LEBLOND, lors de l'étude cytologique des thymocytes, ont montré quels renseignements peuvent être tirés d'une étude menée avec rigueur. Les difficultés rencontrées font cependant préférer d'autres voies de recherche.

b - Diversité de longévité.

En utilisant des techniques de marquage isotopique de l'ADN, par la thymidine tritiée, divers auteurs comme OTTESEN, GOWANS... ont montré, en 1954, une dualité dans la durée de vie des petits lymphocytes du sang et des tissus.

- . un certain nombre, 35 p 100 des petits lymphocytes du sang, ne vit que quelques jours, formant donc une population à vie courte.

- . les autres, au contraire, vivent plusieurs années, voire pendant toute la vie de l'organisme, et forment la population des lymphocytes à vie longue. Durant celle-ci ces cellules subissent une perpétuelle recirculation.

c - Diversité d'origine.

Il semble que la totalité de la population à vie longue ait le thymus comme première origine.

Les lymphocytes à vie courte auraient une origine variée :

- . le thymus fournit des lymphocytes à vie courte
- . cependant, le taux de lymphocytes circulants à vie courte peut être maintenu entièrement par le tissu lymphoïde non thymique : ganglions, rate, moëlle osseuse (MILLER et OSOBA, EVERETT et TYLER, 1967, FORK et GOWANS, 1969).

Un des problèmes non résolus est celui de la première ori-

gine des lymphocytes; suivant la théorie de la colonisation périphérique, tous les lymphocytes auraient comme première origine le thymus.

B - MODALITES DE LA PRODUCTION LYMPHOCYTAIRE.

a - La lymphopoïèse thymique : elle a été étudiée plus haut.

b - La lymphopoïèse non thymique.

. Ganglion lymphatique et rate.

La production de lymphocytes à vie courte y est considérable mais très inférieure à celle du thymus (EVERETT et TYLER, 1967).

Elle s'effectue surtout dans la corticale des ganglions, dans les deux pulpes de la rate. Les petits lymphocytes proviennent d'une prolifération de la population lymphoblastique. Un problème est posé par le rôle éventuel d'un autre organe producteur de lymphoblastes circulants, ce qui est peut-être le cas de la moëlle osseuse (OSMOND, 1969).

Les cellules réticulaires ont un faible index mitotique, même lors d'une régénération lymphoïde consécutive à une irradiation; elles semblent donc être inactives pour la lymphopoïèse.

Une autre possibilité est la production de petits lymphocytes par d'autres petits lymphocytes ayant subi une transformation blastique. Cette blastogénèse a été montrée in vitro par NOWELL, MOORHEAD et MELIMAN... en 1960, en utilisant une stimulation antigénique non spécifique, la phytohémagglutinine, et, en 1962, par PORTER et COOPER... avec des antigènes spécifiques. Le même mécanisme in vivo est probable.

Le contrôle de la lymphopoïèse au niveau de ces organes est mal connu.

- le rôle important du thymus est montré par RICKE et SCHWARZ en 1967 : la thymectomie entraîne une diminution de la synthèse d'ADN par les lymphocytes des ganglions lymphatiques.
- les incitations antigéniques ont une action, car chez les animaux "germ-free" il n'y a pas ou peu de centres germinatifs dans les ganglions.
- la lymphopoïèse au niveau de la rate existe chez les animaux "germ-free", mais augmente lors de stimulations antigéniques.

La lymphopoïèse n'est pas limitée à ces organes; il y a apparition de petits lymphocytes à vie courte circulants même après suppression de la rate, du thymus, de nombreux ganglions et d'un grand fragment intestinal (OSMOND, 1969). Ceci est en accord avec les travaux concernant la moëlle osseuse.

. Moëlle osseuse.

La lymphopoïèse au niveau de la moëlle osseuse a surtout été étudiée par YOFFEY, en 1965 et 1966. Il y existe un très importante population lymphocytaire : 20 à 25 p 100 des cellules nucléées. Chez le cobaye, cela représenterait 20 fois la population sanguine.

Les techniques isotopiques montrent un marquage intense, total pour tous les petits lymphocytes de la moëlle en quatre jours, et sans dilution ultérieure, donc sans nouvelle mitose. Le passage dans le sang est rapide et abondant : en cinq à six jours après le marquage, les petits lymphocytes sont retrouvés dans la rate en grand nombre, dans les ganglions et les plaques de Peyer en moins grande quantité; ils sont rares dans le thymus. Ce sont des cellules à vie courte, la durée de celle-ci étant de quatre à cinq jours après leur sortie de la moëlle.

L'hypothèse de la production locale de petits lymphocytes par des précurseurs se trouvant dans la moëlle osseuse est soutenue par de nombreux auteurs comme OSMOND, EVERETT,... De grandes cellules, analogues aux grands lymphocytes, sont appelées par YOFFEY, en 1966, "cellules de transition" et identifiées comme les précurseurs des petits lymphocytes.

On ne sait presque rien du contrôle de la lymphopoïèse au niveau de la moëlle osseuse :

- stimulations antigéniques
 - déplétion en lymphocytes circulants
 - ablation d'organes lymphoïdes, même du thymus
- sont sans effets sur la production des petits lymphocytes.

C - ROLE DU LYMPHOCYTE EN IMMUNOLOGIE.

a - Production d'anticorps.

L'élaboration d'anticorps est attribuée aux plasmocytes. Les liens entre plasmocyte et lymphocyte ne sont pas encore bien connus. Ce n'est que tout récemment que certains travaux ont pu montrer l'importance du rôle du lymphocyte dans la production des anticorps.

Les expériences de HALL et MORRIS, en 1964, sur un ganglion lymphatique irradié, de FORD et GOWANS, en 1967, sur une rate isolée et perfusée, montrent que la production d'anticorps est liée au débit des lymphocytes afférants et non à la population cellulaire locale. Ce type de réponse immunitaire dépend donc du pool sanguin.

CALL, en 1967, HALL et MORRIS, en 1969, étudient la composition cellulaire des vaisseaux efférents et montrent la présence en nombre croissant de grandes cellules basophi-

les déchargées dans la lymphe. Une partie d'entre elles contiendrait des anticorps spécifiques. La plupart de ces cellules se transforment en plasmocytes.

Ces cellules basophiles sont responsables de la propagation de la réponse immunitaire, comme le montrent les expériences de drainage de ganglion et d'injection de ces cellules afférentes (MAC GREGOR et DOUGLAS, 1969).

Les études les plus récentes font en fait ressortir la grande complexité de ces réactions. Il faut distinguer deux lignées cellulaires différentes : les cellules provenant de la moëlle osseuse et les lymphocytes proprement dits. Ces deux populations, qui sont peut être distinctes ontogéniquement, présenteraient des différences fonctionnelles et seraient complémentaires.

- Les lymphocytes sont seuls à pouvoir restaurer effectivement les réponses immunitaires (GOWANS, 1969).

- Les cellules de la lignée médullaire contiennent des anticorps spécifiques (MILLER, 1969).

b - Immunité cellulaire.

Dans ce cadre sont englobées l'hypersensibilité retardée, ou allergie, l'immunité de transplantation, et sans doute certaines réponses auto-immunes.

Les premières acquisitions dans ce domaine sont récentes. A partir de 1954 on a pu montrer successivement le transfert de la sensibilité par un sérum supposé immun, que le siège des réponses immunitaires se trouve au niveau des ganglions régionaux en relation avec l'agression antigénique, que les cellules effectrices apparaissent dans le sang à peu près en même temps que dans les ganglions, la longue persistance de ces cellules dans le sang et les ganglions

et enfin que ces éléments avaient les mêmes caractères morphologiques que les lymphocytes.

Des résultats particulièrement intéressants ont été obtenus en 1969 par BILLIGHAM, lors d'expériences menées *in vitro*.

- lorsque des lymphocytes non sensibilisés sont mis en présence de cellules étrangères (antigéniques), un grand nombre d'entre eux subit la blastogénèse. C'est notamment le cas de la réaction "MLI", étudiant l'interaction de mélange de lymphocytes provenant d'individus étrangers.

- lorsque le contact est maintenu entre ces lymphocytes et des cellules étrangères, on observe, après cette transformation, une prolifération. L'aboutissement est la lyse des cellules cibles. On met ainsi en évidence deux processus lymphocytaires :

. direct, par effet cytopathogénique lors du contact étroit des lymphocytes et des cellules cibles;

. indirect, par la libération de substances non spécifiques ayant diverses propriétés :

- .. inhibition de la migration des macrophages
- .. déclenchement des phénomènes inflammatoires (provoquant des réactions cutanées de type retardé)
- .. effet cytopathogénique
- .. peut-être stimulation de certaines cellules non spécifiques.

In vivo, de nombreux problèmes se présentent. Tout d'abord le lieu de la reconnaissance antigénique.

- L'opinion classique est qu'elle s'effectue lors de la traversée du ganglion, qui est placé comme un filtre sur le trajet de l'antigène.

- Les travaux récents n'ont pas encore apporté de solution décisive.

. Pour MEDAWAR, la reconnaissance est périphérique, ayant comme conséquence une sorte d'engagement local; les cellules informées gagnant ensuite le ganglion par voie lymphatique ou sanguine et formant les cellules effectrices.

. Les travaux de MACHER et CHASE en 1969, sur la sensibilisation du cobaye à certains produits chimiques, montreraient que l'activation se ferait plutôt en périphérie.

. Lors d'homogreffes de peau, le drainage lymphatique du transplant est le préalable à la reconnaissance. Ceci montre donc l'importance d'un passage, mais est-ce celui de l'antigène ou celui du lymphocyte instruit ?

Le mécanisme même de ces réactions n'est pas encore connu. Les dernières expériences de MILLER montrent une différence fonctionnelle entre deux lignées distinctes :

- les lymphocytes du pool recirculant, donc vraisemblablement d'origine thymique, auraient un rôle de reconnaissance antigénique

- les cellules provenant de la moëlle, recevant, des éléments précédents, des instructions, agiraient comme cellules effectrices.

Pour BRENT et MEDAWAR, les cellules spécifiques et les cellules effectrices pourraient être les mêmes. La seule différence entre un animal sensibilisé et un animal normal serait donc la quantité de lymphocytes susceptibles de réagir avec un antigène particulier.

THYMUS ET IMMUNITÉ

Le problème est non de démontrer le rôle du thymus dans l'immunité, mais son mécanisme d'action, la régulation de cette fonction, l'identification et l'origine des cellules souches.

"Le second âge d'or de la thymologie est seulement à son début." MILLER, 1967.

Les preuves directes du rôle du thymus dans l'immunité ont été indiquées plus haut. Ce sont des arguments cliniques et surtout des preuves expérimentales.

Il a également été montré que les réactions immunitaires étaient dues aux lymphocytes. C'est par leur intermédiaire que le thymus exerce donc ses fonctions immunitaires.

A - THYMUS ET INSTRUCTION LYMPHOCYTAIRE.

Que l'action du thymus soit directe, par la production locale des cellules immunologiquement compétentes, ou indirecte, par un facteur hormonal, le résultat est la formation d'une population cellulaire de lymphocytes à vie longue.

Ces lymphocytes, qui sont l'objet d'une perpétuelle recirculation dans l'organisme, sont des cellules spécifiques d'un antigène donné. C'est à cette population qu'incombe la reconnaissance ultérieure éventuelle de cet antigène.

Deux problèmes sont ainsi posés : comment ces lymphocytes à vie longue sont-ils formés et quelle est leur destinée ?

a - Origine des lymphocytes à vie longue.

Les cellules produites par le thymus sont des éléments à vie courte. Il est probable que ce sont ces cellules qui peuvent, lors d'un contact antigénique, se transformer en forme cellulaire jeune, par analogie avec la blastogénèse observée in vitro, et donner ainsi un certain nombre de cellules filles qui vont former la population des lymphocytes à vie longue, ou "cellules mémoires".

Plusieurs points sont discutés : le lieu du contact antigénique, la spécificité ou non des cellules initiales, avant le contact antigénique.

b - Destinée des lymphocytes à vie longue.

Lors du deuxième contact avec l'antigène spécifique, il se produit une reconnaissance, en périphérie ou au niveau d'un ganglion.

Le résultat est la formation de cellules effectrices. On ne sait pas encore avec certitude si celles-ci proviennent des lymphocytes à vie longue, après transformation blastique et multiplication, ou si elles proviennent d'une lignée différente, de cellules d'origine médullaires, après instruction fournie par les lymphocytes à vie longue activées par le contact antigénique (MILLER, 1969).

Pour MEDAWAR, les cellules effectrices seraient identiques aux cellules qui leur ont donné naissance. Le contact antigénique n'ayant pour effet que d'augmenter la quantité initiale de ces cellules, spécifiques et actives.

c - Information cellulaire au niveau du thymus.

Il existe deux possibilités pour les cellules produites par le thymus. La spécificité ou non vis-à-vis des antigènes.

Si les cellules produites sont non spécifiques, il faut nécessairement qu'elles aient reçu avant leur sortie une information de tolérance à l'égard des propres antigènes de l'organisme.

Si les cellules produites sont spécifiques d'un antigène, il faut admettre que le thymus a, soit dirigé leur différenciation, soit sélectionné les clones cellulaires, pour les mêmes nécessités de tolérance.

Dans tous les cas, donc, le thymus remplit une fonction informative, par un mécanisme encore inconnu.

Les diverses expériences concordent toutes pour montrer l'importance de la composante épithéliale du thymus. C'est grâce à cet environnement épithélial que les thymocytes, quelle que soit leur provenance, peuvent proliférer et deviennent capables de réactions immunitaires.

B - THYMUS ET TOLERANCE IMMUNITAIRE.

Il est évident que les cellules immunologiquement compétentes ne doivent pas déclencher de réaction immunitaire contre les constituants de leur propre organisme. Elles doivent donc reconnaître les antigènes étrangers mais tolérer leurs propres antigènes.

a - théorie sélective de BURNET, 1962.

Il existerait toute une série de clones cellulaires pos-

sédant chacun une spécificité vis-à-vis d'un antigène donné. L'élimination des clones cellulaires interdits se ferait précocement.

b - Théorie informative (CAZAL, 1967).

Les thymocytes reçoivent pendant leur séjour dans l'organe une information de tolérance, leur permettant de ne pas réagir avec les antigènes de l'organisme.

Dans ce second cas, les cellules issues du thymus peuvent être non spécifiques; la spécificité antigénique n'étant alors acquise qu'après le premier contact avec un antigène.

C - CORRELATIONS PHYSIO-MORPHOLOGIQUES.

a - La barrière thymique.

. Arguments physiologiques.

Pour comprendre le mécanisme de la fonction immunitaire, il faut admettre une non pénétration des antigènes dans le thymus. On évite ainsi un contact prématuré entre antigène et les futures cellules immunologiquement compétentes.

. Confirmations expérimentales.

- Une injection intra-thymique d'antigènes ou d'histamine provoque la formation de centres germinatifs, qui n'existent pas dans le thymus à l'état normal.

- Des substances, antigéniques ou non, marquées et administrées par voie sanguine, ne pénètrent pas dans le parenchyme thymique.

. Confirmation histologique.

La barrière thymo-hématique correspond bien à une struc-

ture, comme il a été montré plus haut.

b - La tolérance immunologique.

. Arguments physiologiques.

Deux théories sont en concurrence (sélective et informative)

. Arguments morphologiques.

Ils ne permettent pas encore de conclure.

- Les figures de phagocytose de lymphocyte sont peut-être plus en faveur de la sélection clonale.

- La capture des antigènes au niveau de la barrière thymique et la concentration de ceux-ci dans les corpuscules de Hassall (MARSHALL et WHITE, 1961) sont compatibles avec l'hypothèse d'une information de tolérance.

c - La lymphopoïèse thymique.

Elle a été envisagée plus haut. Il a été montré que, si la formation et la migration intra et extra-thymique des thymocytes étaient relativement bien connues, de nombreux autres points étaient restés sans solution, l'origine des thymocytes, les modalités de régulation de la cytopoïèse...

D - THYMUS ET MALADIES AUTO-IMMUNES.

Un chapitre pathologique de connaissance récente concerne les maladies par auto-immunisation. Dans un certain nombre de cas il peut être montré un aspect thymique particulier : présence de centres germinatifs, existence de nombreux plasmocytes et envahissement de la médulla par les thymocytes.

L'explication en est, pour BURNET, un trouble de la sé-

lection clonale, avec persistance de clones normalement interdits. Pour CAZAL et d'autres, une anomalie dans la transmission de l'information de tolérance. Il faut remarquer qu'il existe nécessairement une anomalie dans le fonctionnement de la barrière antigénique du thymus.

De telles modifications thymiques peuvent être observées dans :

- certaines anémies hémolytiques par auto-anticorps
- les thyroïdites d'Hashimoto
- certaines connectivites, comme le lupus érythémateux disséminé
- la myasthénie d'Erb Goldflam
- l'ataxie téléangiectasique de Louis-Bar
- la myocardite granulomateuse avec myosite
- les syndromes néphrotiques...

L'hétérogénéité de ce chapitre montre bien l'imperfection de notre compréhension de la physiologie thymique.

On a longtemps prêté aux thymus des fonctions aussi diverses que mal connues.

- Des syndromes d'insuffisance thymique ont ainsi été décrits, responsables "d'obésité dystrophique de la période prépubaire", de troubles psychiques (apathie), d'ectopie testiculaire, voire même d'idiotie, spontanée par absence congénitale de thymus, ou provoquée par une thymectomie complète. (pour plus de détails voir en particulier la thèse de ODINET, 1934).

- PALTAUF, en 1930, décrit, au contraire, un état "thymolymphatique" qui associe une obésité particulière, un rachitisme ("rachitisme gras" de MARFAN), une sensibilité aux infections et une hypertrophie du tissu lymphoïde, avec un thymus de grande taille.

Il semble cependant que ces descriptions n'ont guère qu'un intérêt historique. Il faut peut-être remarquer que les termes psychiatriques "hyperthymisme" et "hypothymisme" doivent être compris dans leur sens étymologique (la thymie étant l'humeur, le caractère) et non pas comme ayant une relation organique avec le thymus.

Une notion plus connue est celle de mort subite causée

par le thymus. Divers mécanismes ont été évoqués, compression du coeur, des gros vaisseaux, de la trachée ou de nerfs, passage de substance thymique dans le sang, ou mécanisme nerveux réflexe. Il ne semble pourtant pas que le thymus soit responsable de ces morts subites, mais qu'au contraire le fait que la mort est subite explique l'importance de la taille présentée par cet organe. On sait en effet l'extrême sensibilité du thymus aux stress et son importante diminution pondérale dans les phases préagoniques.

D'autres fonctions restent encore discutées. Leur éventuelle relation avec les fonctions immunitaires est encore inconnue.

A - ROLE TROPHIQUE POUR LES EPITHELIUMS.

Avec des techniques de marquage isotopique d'ADN de thymocyte, on montre la disparition des thymocytes au niveau des épithéliums en croissance rapide (intestin, foie en régénération) avec incorporation de leur marque dans le noyau des cellules épithéliales.

Le thymus pourrait, pour certains, constituer un stock d'acides nucléiques, à la disposition de l'organisme. Il ne semble pas qu'il s'agisse d'un transfert d'information, l'incorporation se faisant sous la forme de nucléosides (sauf dans le cas, très hypothétique, d'une copie de l'ADN, à travers la membrane, avant son incorporation dans la cellule).

B - ROLE DANS L'ERYTHROPOIESE.

La coexistence de certaines aplasies des erythroblastes et d'anomalies thymiques le fait supposer.

C - THYMUS ET CARCINOGENESE.

a - Thymus et leucémies.

On connaît depuis longtemps des souches de souris à grande incidence de leucémie spontanée. Une thymectomie pratiquée chez ces animaux, à une date suffisamment précoce, rend la fréquence des leucémies spontanées comparable à celle de souches à faible incidence. Une greffe de thymus restaure le risque leucémigène.

Au cours des leucémies humaines le thymus peut être normal, mais dans certains cas peut être involué, infiltré de cellules leucémiques, ou le siège d'une tumeur pouvant précéder la diffusion leucémique.

"Il semble bien que le thymus intervienne de façon générale et probablement indirecte dans le développement des leucémies, peut être en favorisant la production de substances leucémiques ou en entravant la production de substances antileucémiques." Jean BERNARD 1952.

b - facteurs hormonaux thymiques.

SZENT-GYORGYI en 1963 isole du thymus plusieurs substances ayant une action hormonale.

- la promine (promoting growth) stimulant la croissance tissulaire
- la rétine (retarding..) inhibant celle-ci.

D'après cet auteur, ces hormones ne seraient pas spécifiques du thymus, bien qu'elles y soient particulièrement abondantes. Certains cancers pourraient être en relation avec un déséquilibre entre ces deux substances.

S E C O N D E P A R T I E

A C T I O N D E S H O R M O N E S S E X U E L L E S

S U R L E T H Y M U S

C H A P I T R E I

RELATIONS ENTRE GONADES ET THYMUS.

Le thymus subit une involution spontanée progressive au cours du vieillissement de l'organisme. Cette involution pondérale ne commence qu'avec la puberté. Cette simultanéité laisse présumer une relation entre ces deux phénomènes.

I - LES INVOLUTIONS THYMIQUES.

Le thymus commence, à partir de la puberté, une involution spontanée, progressive et lente.

Accidentellement, cet organe peut montrer sa grande sensibilité à de nombreux facteurs, par une involution aigüe qu'ils provoquent.

A - INVOLUTION SPONTANEE.

a - Variations pondérales en fonction de l'âge.

Au moment de la naissance, le thymus, chez l'homme, pèse environ treize grammes. Il existe une augmentation pondérale jusqu'à l'âge de la puberté, où le thymus atteint son poids maximum de trente à quarante grammes. Dès lors, commence une involution, rapide tout d'abord, puis plus lente. Elle n'aboutit jamais à la disparition totale de l'organe (HAMMAR, 1920), contrairement à ce que l'on avait longtemps cru.

Les résultats expérimentaux, obtenus sur les animaux, sont comparables. Les auteurs insistent souvent sur l'intérêt présenté par l'étude, non pas du poids absolu de l'organe, mais du poids relatif, c'est-à-dire ramené à l'unité de poids corporel. Ceci a pour effet de diminuer la dispersion des résultats, le poids du thymus étant dans une certaine mesure proportionnel à celui de l'animal.

Ces deux représentations ont été figurée ci-contre. Elles ont été établies selon les données de la littérature. On remarque que le graphique tracé suivant les

chiffres fournis par HAMMAR, concernant l'homme, diffère des courbes d'expérimentation animale par l'absence de croissance post-natale en poids relatifs. Il peut s'agir soit d'une différence liée à l'espèce animale, soit d'une erreur de représentation due à l'insuffisance des données humaines.

. Le poids absolu :

Que ce soit chez l'homme ou dans les autres espèces animales, il augmente fortement pendant l'enfance. Il existe peut-être un palier, correspondant à la période pré-pubertaire. Puis, avec la puberté commence une décroissance, rapide d'abord puis de plus en plus lente et se poursuivant pendant toute la vie de l'organisme.

. Le poids relatif :

Après, ou non, une rapide et intense phase de croissance, le poids relatif est très élevé pendant la toute première période de la vie. Ceci correspond bien à ce que l'on connaît de l'intense activité du thymus à cet âge. La décroissance commence beaucoup plus tôt que celle observée pour le poids absolu.

b - Modifications histologiques.

L'involution provoque quelques modifications très caractéristiques.

- La disparition progressive des thymocytes est le fait la plus marquant. Ce phénomène peut avoir plusieurs mécanismes :

. une cytolysse; il existe effectivement une augmentation du nombre des images de pycnose;

. une diminution de l'activité mitotique; l'index mitotique, très élevé chez les jeunes sujets, décroît fortement chez les adultes;

. un accroissement de la fuite, hors du thymus, d'éléments cellulaires, non compensée par leur renouvellement. On ignore la part exacte de ces différents mécanismes.

- La disparition progressive des thymocytes est responsable, en grande partie, de la diminution pondérale du thymus, qui se fait aux dépens des deux substances, mais d'une manière inégale. L'involution de la corticale est bien plus accentuée que celle de la médulla.

- Le réticulum devient de plus en plus apparent, alors que ses éléments cellulaires prennent un aspect fibreux.

- Les corpuscules de Hassall s'accroissent en nombre et en volume, devenant donc de plus en plus apparents.

- Le tissu conjonctif environnant se surcharge en graisse, l'atmosphère adipeuse devenant ainsi très importante.

Le stade ultime de l'involution montre quelques petits îlots épithéliaux, centrés par un corpuscule de Hassall et noyés dans un tissu adipeux abondant (corps adipeux rétrosternal de Waldeyer).

B - INVOLUTIONS PROVOQUEES.

a - Facteurs déclenchants.

Les involutions provoquées du thymus sont de connaissance relativement récente. HAMMAR, en 1921, et SELYE, en 1947, indiquent la plupart de leurs causes. Plus récemment, en 1952, DOUGHERTY en donne une liste particulièrement détaillée.

. L'inanition : le thymus présente une sensibilité extrême au jeûne.

- Toutes les infections aiguës et, surtout, chroniques.
- Les intoxications chimiques, les asphyxies.
- Les irradiations.
- Tout stress; les phases pré-agoniques peuvent ainsi provoquer des involutions suraiguës, ce qui explique les incertitudes sur le poids du thymus, lors de mesures post mortem.
- Certaines substances pharmacologiques ou hormonales. Les stéroïdes et en particulier les glucocorticoïdes sont particulièrement actifs.
- Certains états physiologiques particuliers, comme la grossesse et la lactation.

b - Mécanisme.

Il est en sa quasi totalité inconnu. Il est possible que le grand nombre de ces facteurs déclenchants, en apparence disparates, puisse être réduit à quelques causes spécifiques, mais que l'on ignore encore.

Ainsi, la grossesse et la lactation peuvent, par le biais des modifications hormonales qu'elles provoquent dans l'organisme, être intégrées au chapitre plus général de l'action des hormones sexuelles sur le thymus.

Les modifications histologiques observées sont variables suivant les causes et les conditions. Le fait le plus constant est la rapide et intense disparition des thymocytes. Plusieurs possibilités se présentent, sans que l'on puisse trancher :

- cytolysse, ou ralentissement de la cytopoïèse,
- émigration cellulaire hors du thymus

Ces diverses modalités ne sont pas exclusives les unes des autres, et varient peut-être suivant la cause involutive.

On ignore encore tout des mécanismes spécifiques et de leur traduction sur le métabolisme cellulaire.

II - ACTION DES GONADES SUR L'INVOLUTION THYMIQUE

Les gonades ont, assez tôt, été mises en cause dans le déclenchement de l'involution spontanée du thymus. Celle-ci débute en effet avec la puberté et il existe peut-être une relation entre ces deux phénomènes.

A - ARGUMENTS D'OBSERVATION

a - Argument chronologique

Il s'agit de la constatation de la coïncidence de deux dates : puberté et début de l'involution spontanée du thymus.

b - Variation du poids du thymus en fonction du sexe

Le volume thymique est comparable dans les deux sexes jusqu'à la puberté. Il peut ensuite, dans certains cas, apparaître progressivement une différence pondérale suivant le sexe.

ROBERTSON, en 1943, est le premier à remarquer que le thymus des souris femelles est plus développé que celui des mâles. De nombreuses confirmations ont ensuite été apportées (SANTISTEBAN, 1960 ; METCALF, 1960...).

Cependant, METCALF (1960) et PEPPER (1961) montrent que dans certaines lignées cette différence n'existe pas. Les résultats sont, ainsi, variables suivant les espèces : -chez le rat, il n'y a généralement pas de différence, (PLAGGE, 1941 ; REINHARDT, 1946).

-chez le cobaye, le volume thymique semble être supérieur chez la femelle (ANDREASEN et col., 1945).

Il faut remarquer que, si l'ensemble des résultats est variable, pour une espèce et une lignée précises, il y a constamment différence thymique ou non liée au sexe, ce qui donne toute sa valeur à ce phénomène.

Il n'existe pas, actuellement, de données suffisantes, à ce propos, chez l'homme.

B - ARGUMENTS EXPERIMENTAUX

a - Les gonadectomies.

- Observations expérimentales.

CALZOLARI, en 1898, fut le premier à remarquer, chez le lapin, que les animaux castrés présentaient des thymus plus développés que ceux des animaux normaux.

Les études furent ensuite nombreuses :

- . chez les animaux d'étable, HENDERSON (1904) ;
- . chez le cobaye, GOODALL (1905) ; JOLLY et LIEURE (1929) ;
- . chez le lapin, MARINE, MANLEY et BAUMANN (1924) ;
- . chez le rat, HATAI (1915) ; KINUGASA (1930) ; INAY et THOMPSON (1938) ; CHIODI (1940) ; ROSS et KORENCHEVSKY (1941) ; PLAGGE (1941) ; REINHARDT et WAINAN (1942) ...
- . chez la souris, ROBERTSON (1949) ; SANTISTEBAN (1960).

Les résultats observés montrent une augmentation du poids du thymus des animaux castrés. Il existe en fait de grandes variations suivant l'espèce et le sexe de l'animal ; l'interprétation de ces expériences est donc particulièrement difficile.

- Interprétation de l'influence de la gonadectomie sur l'involution thymique.

Il est indéniable que la gonadectomie est responsable de l'existence d'un poids thymique supérieur chez les animaux opérés. Cependant elle n'empêche pas une involution spontanée du thymus. Les avis sont partagés quant au mécanisme même de l'action de la gonadectomie sur l'involution thymique.

. Pour certains, il s'agit d'un décalage dans le temps de l'involution thymique, qui reste semblable à l'involution observée chez les animaux normaux. C'est l'opinion, notamment, de HENDERSON, GOODALL, MARINE et col., JOLLY et LIEURE, KINUGASA, ROSS et KORENCHEVSKY...

. Pour d'autres, il s'agit, non pas d'un retard dans la date de l'involution, mais d'un accroissement pondéral. Cet accroissement est, par ailleurs, incapable d'empêcher l'involution spontanée qui suit sa chronologie habituelle. Cette thèse est soutenue par HATAI, CHIODI, PLACCE...

b- Contre-expériences.

Il peut en être réalisé de deux types :

- greffe de gonade
 - injection de substances substitutives, extraits ou hormones purifiées.
- Il n'existe que très peu de données sur l'influence d'une greffe de gonade sur l'involution thymique. DA RE, chez le lapin, observe chez la femelle castrée une diminution pondérale du thymus après greffe d'ovaire.
- Dans le second domaine, les travaux sont plus nombreux.
- . Des injections de sérum sanguin d'animal pubère à un animal impubère (TRENTINI ; HAMMAR),
- . l'action comparée d'extraits hypophysaires, de gonadotrophine chorionique, sérique ou urinaire, chez des animaux castrés ou non (RONDISVALLE; EVANS et SIMPSON, KLEIN; CARRIERE et col.),
- montrent que l'action involutive des gonades sur le thymus est manifeste, et que celle-ci s'exerce par l'intermédiaire de leurs produits de sécrétion hormonale.

Ces résultats justifient pleinement l'intérêt présenté par une étude plus approfondie du mécanisme d'action des hormones sexuelles sur le thymus. Il faut remarquer d'emblée que les hormones sexuelles, bien que jouant un rôle indiscutable dans l'involution thymique spontanée du thymus, ne forment pas la seule cause de cette involution, puisque celle-ci existe même après la gonadectomie.

III - ACTION DU THYMUS SUR LES FONCTIONS SEXUELLES

Cette action est très hypothétique. Il n'existe, à ce sujet, que très peu d'informations.

- SZENT-GYORGYI et son école auraient, lors de leurs travaux sur l'isolement de substances actives provenant d'extraits thymiques, constaté l'action inhibitrice sur la production des gamètes d'une de ces fractions. Il n'y a pas encore eu de confirmation de ces résultats.

- WITT et HALFPAP, en 1958, ont, en étudiant l'action du thymus sur les fonctions sexuelles, montré un antagonisme entre thymus et gonade.

L'insuffisance de données ne permet pas, actuellement, de conclure à ce propos.

C H A P I T R E I I :

RELATIONS PHYSIOLOGIQUES ENTRE HORMONES SEXUELLES

ET THYMUS

L'action involutive des hormones sexuelles sur le thymus a été montrée. Elle s'exerce normalement à partir de la puberté et dans des conditions particulières, comme la grossesse et la lactation.

I - LES HORMONES SEXUELLES : RAPPEL BIOCHIMIQUE

Les hormones sexuelles sont des stéroïdes dérivés du cholestérol.

A - LE CHOLESTEROL

Sa biosynthèse est complexe mais bien connue. On lui dénombre trente deux étapes entre l'acétate et le cholestérol. Et cependant, dans des expériences d'incubation de broyats de foie et d'acétate marqué, le cholestérol apparaît en quelques minutes.

Les dérivés du cholestérol sont nombreux :

- une partie du cholestérol alimentaire est transformée par les bactéries intestinales en coprostanol et cholestanol, inutilisables pour l'organisme;
- les vitamines du groupe D sont synthétisées au niveau de la peau, par réaction photochimique, à partir du déhydro-cholestérol;
- les acides biliaires représentent quantitativement la voie métabolique la plus importante du cholestérol;
- enfin les hormones stéroïdes, corticosurrénaliennes et sexuelles, qui nous intéressent ici.

B - LES HORMONES STEROIDES

Leur classification montre deux grands groupes : les hormones sécrétées par la corticosurrénale et les hormones sexuelles.

a - les hormones corticosurrénaliennes.

Elles comprennent :

- Les glucocorticoïdes, comme la cortisone, le cortisol, la corticostérone, qui stimulent la gluconéogenèse et la fonction glycogénique du foie. Ils présentent également des propriétés anti-inflammatoires.

- Les minéralocorticoïdes, comme l'aldostérone, qui sont responsables, par la rétention du sodium qu'ils provoquent, de l'équilibre hydro-sodé.

b - Les hormones sexuelles.

Elles sont de trois types :

- Les hormones sexuelles femelles que l'on subdivise en :
 - . oestrogènes, comprenant notamment l'oestradiol, l'oestrone, qui provoquent l'oestrus chez les femelles des mammifères et qui sont responsables des caractères femelles secondaires;

- . progestatifs, comme la progestérone, qui favorisent la gestation: nidation et inhibition des contractions utérines.

- Les hormones sexuelles mâles, ou androgènes. Elles comprennent diverses hormones, comme la testostérone, l'androstérone. Elles sont responsables de l'apparition des caractères sexuels mâles secondaires.

Le lieu de production des hormones stéroïdes est mal défini, car la plupart des glandes endocrines peuvent les sécréter. Cependant, certains organes se spécialisent dans une sécrétion préférentielle, rendant ainsi souvent négligeables les autres productions.

a - Les glandes corticosurrénales. Elles comprennent diverses régions: la zone glomérulée à l'apanage de la production des minéralocorticoïdes; les zones fasciculée et réticulée semblent toutes deux pouvoir sécréter des glucocorticoïdes, surtout, mais aussi des hormones sexuelles: androgènes, oestrogènes et progestatifs.

b - Les gonades.

- Le testicule forme, par ses cellules interstitielles de Leydig, une glande endocrine (glande interstitielle de Bouin et Ancel). A ce niveau, sont sécrétés les androgènes, en grande quantité, et dans une très faible proportion des oestrogènes et des progestatifs.

- L'ovaire, par la thèque interne de ses follicules, est responsable de la sécrétion d'oestrogènes. Cette production est assurée, lors de la formation du corps jaune, par les cellules paralutéiniques, tandis que les cellules lutéiniques produisent des progestatifs en grande quantité. Il existe normalement, mais en proportion minime, une production d'androgènes par les ovaires.

c - Le placenta, pendant la grossesse, produit la plus grande quantité, et de loin, d'hormones sexuelles.

La régulation de la biosynthèse des hormones stéroïdes est sous la dépendance de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les minéralocorticoïdes sont les seuls à faire excep-

tion, dépendant d'autres facteurs de régulation, dont l'angiotensine II.

Les glucocorticoïdes ont leur sécrétion sous la dépendance de la corticotropine (ou ACTH), polypeptide dont la séquence est connue. La production de corticotropine est peut-être sous la dépendance d'un facteur de neuro-sécrétion hypothalamique. L'ensemble est réglé suivant un système de "feed-back" par le taux sanguin de glucocorticoïdes.

La sécrétion des hormones sexuelles est réglée par diverses hormones hypophysaires :

- l'hormone folliculo stimulatrice (ou FSH) qui règle davantage le développement des cellules germinales, dans les deux sexes, qu'une sécrétion hormonale gonadique.
- l'hormone lutéinisante (ou LH) encore appelée hormone stimulatrice des cellules interstitielles (ou ICSH).

Elle gouverne à elle seule la production hormonale du testicule ; elle combine son action à celle de la FSH au niveau de l'ovaire. Ces deux hormones gonadotropes sont des glucoprotéines, et semblent sous la dépendance d'un facteur de stimulation hypothalamique.

- l'hormone lutéotrope (ou LTH), encore appelée prolactine ou hormone mammotrope (ou MH), ne semble pas avoir d'activité en dehors de la grossesse. C'est une holoprotéine dont la production est réglée par un facteur d'inhibition hypothalamique (ou PIF).

Au cours de la grossesse, sont sécrétées au niveau du placenta des hormones gonadotropes (hormones chorioniques) en quantité très supérieure à celle des hormones d'origine hypophysaire.

II - RELATIONS ENTRE HORMONES SEXUELLES ET THYMUS

Il existe une corrélation entre les variations hormonales sexuelles et le volume thymique.

A - VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DU TAUX DES HORMONES SEXUELLES

a - avant la puberté

Il est admis que la sécrétion d'androgènes chez le mâle commence pendant la vie foetale, déterminant ainsi le phénotype sexuel.

On ignore l'importance des sécrétions oestrogéniques avant la naissance chez les femelles.

Pendant l'enfance, il n'existe que très peu de sécrétion hormonale sexuelle.

- les gonades sont peu actives,
- les surrénales, après un rôle important, probablement de sécrétion corticoïdienne, tenu pendant la phase prénatale, n'ont que très peu d'activité pendant l'enfance.

b - après la puberté

La puberté est due à l'entrée en fonction du système diencéphalo-hypophysaire. Celui-ci provoque concurrentement un développement des gonades et des glandes surrénales et leur entrée en fonction.

Chez les mâles, la production d'hormones sexuelles

est continue jusqu'à un âge avancé, où cette sécrétion commence une décroissance progressive.

Chez les femelles, cette production hormonale est cyclique. Elle subit, par ailleurs, de grandes modifications pendant la grossesse ou la lactation.

(Voir le schéma ci-contre).

B - VARIATIONS THYMIQUES LIEES AUX HORMONES SEXUELLES

a - Involution spontanée du thymus

Ce phénomène a été, plus haut, étudié en détail.

Le rôle des hormones sexuelles peut être établi :

-La gonade a une action involutive sur le thymus :

- . la gonadectomie augmente le volume thymique
- . les stimulines hypophysaires accentuent l'involution chez les animaux normaux, mais sont sans effet sur les animaux castrés, TOSETTI, 1965.

-La gonade est active par son tissu glandulaire endocrine :

- . chez le mâle, EVANS et SIMPSON montrent que la cryptorchidie expérimentale n'empêche pas l'action involutive des hormones gonadotropes. Or, si la lignée séminale est altérée, le tissu interstitiel est intact.

-Les hormones sexuelles sont actives sur l'involution thymique :

- . RONSISVALLE, CASTAGNA, KLEIN, obtiennent des involutions avec des extraits placentaires et de l'urine de femme gestante;
- . CARRIERE et col. avec des oestrogènes
- . KORENCHEVSKY avec des androgènes. Il montre de plus une certaine relation entre le degré de l'involution et la dose.

b - Involution thymique pendant la grossesse et la lactation

Il n'existe, bien sûr, que des données animales.

On sait depuis longtemps déjà que la grossesse est responsable d'une involution thymique aiguë et que la lactation retarde la régénération de cet organe, comme l'ont montré FULCI, 1913; BOMPIANI, 1914; JOLLY et LIEURE, 1950...

Ces résultats ont ensuite été confirmés par de nombreux travaux (GREGOIRE, 1947; PEPPER, 1961; ITO et KOSHINO, 1962...)

S'il existe, cependant, l'accord sur les résultats quantitatifs, les modifications histologiques rencontrées font l'objet de nombreuses discussions. Ces problèmes cytologiques seront étudiés plus loin.

C H A P I T R E I I I ;

E T U D E S E X P E R I M E N T A L E S
DE L'ACTION DES HORMONES SEXUELLES SUR LE THYMUS.

Il existe de nombreuses études sur les involutions thymiques. Les données pondérales et morphologiques sont abondantes, mais souvent divergentes. On ne sait en fait à peu près rien des mécanismes biochimiques impliqués.

I - ETUDES QUANTITATIVES

Les travaux sont nombreux dans ce domaine. Leur exploitation est toujours difficile, car s'agissant d'expériences menées in vivo, il est très difficile d'éliminer les erreurs liées à des mécanismes indirects dûs aux nombreuses interactions existant dans l'organisme.

C'est ainsi, que dans les diverses expérimentations menées chez l'animal, les auteurs se sont efforcés d'obtenir des systèmes de plus en plus isolés. Pour éviter l'action parasite d'autres effecteurs sur le thymus, on peut :

- supprimer les gonades pour connaître ainsi le taux exact d'hormone sexuelle en cause;
- supprimer les surrénales, dans un double but :
 - . éviter ainsi une action indirecte éventuelle des hormones sexuelles, s'exerçant sur le thymus par le biais d'une stimulation de la glande surrénale qui sécréterait ainsi une quantité accrue de glucocorticoïdes, dont on connaît l'efficacité sur le thymus,
 - . supprimer un facteur involutif et rendre ainsi plus sensible l'éventuelle action d'autres facteurs
- parfois même, et pour les mêmes raisons, supprimer la glande thyroïde (son action sur le thymus est mal connue).

Cependant, on se place progressivement dans des conditions de moins en moins physiologiques, et d'autres causes d'erreurs peuvent alors survenir. Les études menées in vivo présentent donc de très grandes difficultés à l'étude rigoureuse des mécanismes biochimiques impliqués.

A - DONNEES PONDERALES GLOBALES

Contrairement à ce que l'on peut observer pour les glucocorticoïdes, il n'existe pas d'involution aiguë du thymus consécutive à une injection unique; même importante, d'hormones sexuelles (WEAVER, 1955; DORFMANN, 1961). Les administrations prolongées ont par contre une action, mais toujours très inférieure à celle des glucocorticoïdes.

La comparaison des effets des diverses hormones sexuelles est très difficile, car les involutions observées sont grossièrement proportionnelles aux doses, et il est impossible d'obtenir une correspondance biologique, du fait de leurs actions physiologiques très différentes. Seules peuvent être comparés, le degré de l'involution maximale observée et l'évolution dans le temps des phénomènes involutifs.

a- administration unique d'hormones sexuelles

L'effet en est nul pour DORFMANN (1961). Seule la progestérone aurait une discrète action, mais peu significative.

GLUCKSMANN, en 1968, montre, avec des oestrogènes et des androgènes, une légère involution, mais d'apparition tardive: huit jours pour les oestrogènes. Il est évident que cet effet n'a pu être trouvé par DORFMANN, qui sacrifiait ses animaux moins de 24 heures après l'administration hormonale.

Selon les résultats de GLUCKSMANN, l'action des oestrogènes et androgènes apparaissent différemment. Les progestatifs n'ont malheureusement pas été étudiés.

- les androgènes ont une action involutive relativement rapide: débutant au bout de 24 heures et ayant un effet s'accroissant pendant une journée environ. Ensuite après une légère remontée pondérale du troisième au cinquième jour, une nouvelle chute suivie dix jours après d'une lente reprise de poids. Donc un phénomène complexe biphasique.

- les oestrogènes ne montrent pas la même cinétique d'action: l'involution est plus lente à s'établir; il n'existe pas de phénomène biphasique comme dans le cas précédent.

La complexité de ces cinétiques peut être expliquée par l'action de ces hormones sur deux composants thyroïdiens ayant chacun une sensibilité différente. Ce problème sera envisagé plus loin.

b- administration prolongée d'hormones sexuelles

La quasi-totalité des auteurs observe des involutions. Les avis sont par contre divergents sur le mécanisme d'action.

- les oestrogènes ont été les plus étudiés: CHIODI, 1940; GENET, 1962; FAJER, 1967; NELSON, 1967...

L'importance de l'involution est, dans une certaine mesure, proportionnelle à la dose. Il existe cependant un palier d'effet maximal, ne pouvant être dépassé quelle que soit la dose administrée. Il semble également y avoir une dose minimale efficace.

- les androgènes sont moins bien connus pour leurs effets involutifs sur le thymus. CHIODI, 1940; WEAVER, 1955; BROWNING, 1961..., montrent leur action et la proportionnalité avec la dose administrée.

Ici encore, il semble qu'il y ait un maximum d'involution.

- les progestatifs n'ont que très peu fait l'objet de travaux. PORA, en 1963, chez le rat, montre une action involutive significative, mais avec de très fortes doses (100 mg de progestérone par 100 g de poids corporel). NELSON, en 1967, n'obtient, avec des doses inférieures, que des résultats peu significatifs. Il montre, par contre, une potentialisation très significative de l'action des oestrogènes.

c- hypothèses sur le mécanisme d'action

-Effet involutif direct.

C'est l'opinion classique. Le système thymus-hormone sexuelle ne pouvant être in vivo totalement isolé, il faut attendre des expérimentations in vitro la démonstration définitive.

- Effet involutif indirect.

Cette théorie s'appuie sur un fait expérimental:--la dose d'hormone sexuelle nécessaire pour obtenir une involution est très augmentée lorsque l'animal a subi une surrénalectomie et la chute pondérale est inférieure. De plus, chez les animaux non surrénalectomisés, on constate souvent une légère hypertrophie des surrénales après l'administration d'hormones sexuelles (WEAVER, 1955; FAJER, 1967).

Pour certains, donc (BROLIN, 1954; DORFMANN, 1961...) les hormones sexuelles n'ont pas d'action directe sur le thymus mais agissent par l'intermédiaire des glandes surrénales, et une sécrétion accrue de glucocorticoïdes. On expliquerait également ainsi les involutions thymiques présentées pendant la grossesse et la lacta-

tion. Il existe en effet un hyperfonctionnement surrénalien concomitant.

Ces explications ne répondent cependant pas à tout: il existe d'authentiques involutions thymiques chez des animaux surrénalectomisés. L'hypothèse de BROLIN, en 1954, de la présence de glandes surrénales accessoires, n'est pas très convaincante.

B - RAPPORT CORTICO-MEDULLAIRE

Ce rapport peut être chiffré selon la technique de HAMMAR (1920), par dessin et pesée. L'avantage de ces études est de donner une indication sur la participation à l'involution des différents composants thymiques. Il en existe en effet deux principaux: les éléments épithéliaux et les éléments lymphocytaires (ou thymocytaires). La répartition de ces constituants étant inégale, une diminution franche de l'un entraînera une diminution relative de la région où il est majoritaire:

- une diminution préférentielle de la corticale indique une atteinte de la lignée thymocytaire
- celle de la médullaire, de la composante épithéliale.

Tous les travaux montrent que la part principale de l'involution revient au cortex. Cette diminution est nette pour tous les types d'hormones sexuelles; mais bien moins accentuée que celle observée avec les glucocorticoïdes.

La diminution médullaire, semble, elle, être plus faible, voire inexistante, et dépendre du type hormonal administré.

II - ETUDES QUALITATIVES

Elles sont de deux types: morphologiques et biochimiques. Ces dernières sont très incomplètes et il n'est pas encore possible d'établir des corrélations entre structure et fonction.

A - ETUDES MORPHOLOGIQUES

a - Topographiques

Il existe dans les involutions thymiques provoquées par les hormones sexuelles des modifications de la structure de l'organe qui sont caractéristiques.

- La participation conjonctive augmente, qu'il s'agisse du tissu intrathymique (autour des vaisseaux), ou extrathymique (capsule et travées conjonctives intra-lobulaires). L'augmentation du tissu adipeux est très caractéristique. (CHIODI, WEAVER ...)

- Diminution de la surface du cortex, et de la densité en thymocytes. Il persiste toujours, dans ces involutions, une différence d'aspect entre cortex et médulla, à la différence de ce qu'on observe dans les involutions provoquées par les glucocorticoïdes.

- Augmentation en nombre et en taille des corpuscules de Hassall, qui peuvent même devenir très volumineux, voire kystiques (IZARD, 1965).

b - Cytologiques

- La lignée thymocytaire.

Elle devient plus réduite, mais il y a peu d'images de destruction, à la différence des involutions par glucocorticoïdes. Il n'est pas décrit de modification cytologique à leur propos, à l'exception de la cellule de Foà-Kurloff du cobaye, problème qui sera envisagé plus loin.

- Le réticulum.

. le nombre des macrophages augmente.
. les cellules épithéliales subissent des modifications signalées par divers auteurs: ROSS et KORENCHEVSKY, en 1941, PLAGGE, en 1946, signalent dans le thymus de rat la prolifération de structures épithéliales particulières, traversées et tubules, apparaissant sous l'action de fortes doses d'oestrogènes. De telles structures ont été décrites chez des animaux âgés: chien et chat, par MARINE, en 1928, souris, par ARNESEN, en 1958, ITO et HOSHINO, en 1962, et même chez l'homme, par SCHIER, en 1963. CHERRY et GLUCKSMANN, en 1966 et 1968, étudient leur variation avec l'âge, le sexe et la situation endocrinienne.

L'interprétation de ces résultats est délicate. Certains ont voulu voir dans ces modifications la preuve d'une activité sécrétoire au niveau du thymus. Ce problème important fera l'objet d'un développement particulier.

Les résultats apportés par les études morphologiques du thymus ne permettent pas d'élucider le rôle des hormones sexuelles dans la physiologie thymique. Les études biochimiques le permettront peut-être, mais elles sont encore très peu avancées.

A - HISTOCHIMIQUES

Il n'existe que peu de travaux dans ce domaine.

- L'activité phosphatasique acide a été étudiée par divers auteurs. Ils montrent une augmentation au cours des involutions. Elle est en rapport avec l'accroissement du nombre des macrophages. Il n'y a pas de différence significative suivant la cause involutive.

- PORA, en 1963, étudie l'incorporation de substances marquées (phosphate, méthionine), les concentrations en acides aminés libres, l'activité transaminasique. Des modifications sont montrées, mais elles n'apportent guère d'explication sur les modifications métaboliques.

- Diverses colorations, comme celle de Feulgen, le PAS, n'apportent aucun argument décisif. La présence de substances colorées lors de la réaction au PAS font discuter des éventuelles sécrétions thymiques.

B - ETUDES IN VITRO

Ce sont les plus prometteuses. Les résultats, encore peu nombreux, permettent néanmoins d'espérer beaucoup de ces techniques.

Les études peuvent être menées sur des organes entiers, isolés et nourris par perfusion, ou des fragments d'organes: cultures organo-typiques (BOUSQUET, 1964); sur des cultures cellulaires; ou sur des systèmes acellulaires.

a - Modifications métaboliques observées au cours des involutions thymiques.

La majorité des travaux portent sur les effets des glucocorticoïdes. Certains résultats paraissent cependant pouvoir être appliqués également aux involutions provoquées par les hormones sexuelles.

Divers auteurs ont signalé au cours des involutions

- une diminution de la synthèse d'acides ribonucléiques (FEIGELSON, 1964; WILERNIK et MAC LEOD, 1965)
- une diminution de la synthèse protéique (PENA et col., 1964; FEIGELSON, 1964)
- une diminution de l'activité de la RNA polymérase (NAKAGAWA et WHITE, 1966, PENA et col., 1966)
- une diminution de l'activité de l'ADN polymérase (FAHMY et col., 1967)
- une augmentation de l'activité de la ribonucléase acide (AMBELLAN et ROTH, 1967), lors d'étude limitée aux glucocorticoïdes
- une inhibition de la pénétration de glucose dans les cellules thymiques (KATTWINKEL, 1966)

- une diminution de l'incorporation des acides aminés (UETE, 1966), mais dans une étude également limitée aux glucocorticoïdes.

b - Mécanismes invoqués.

Il est encore trop tôt pour proposer un modèle satisfaisant. Ici encore on peut distinguer deux types d'action pour les hormones sexuelles :

- une action indirecte, par potentialisation de l'action des glucocorticoïdes (DOREMAN, 1961). Donc un rôle d'activateur, dans un système à plusieurs sites.

- une action directe, en exerçant un effet activateur ou inhibiteur, sur une ou plusieurs enzymes.

A ces problèmes pourront répondre des travaux du type de ceux menés par BRUNKHORST (1964) étudiant les sites de fixation de ces diverses substances, par des techniques de dialyse à l'équilibre. C'est ainsi que cet auteur montre pour le cortisol un site spécifique, par l'absence de compétition entre ce stéroïde et la progestérone ou la testostérone.

C H A P I T R E I V :

A S P E C T S M O R P H O L O G I Q U E S

DE L'ETUDE ENDOCRINOLOGIQUE DU THYMUS.

Il existe des arguments physiologiques en faveur d'une sécrétion endocrine au niveau du thymus. Il appartient aux histologistes de montrer cette sécrétion, si elle existe. Il n'y a pas d'argument morphologique bien convaincant, sauf, et c'est le sujet de cette étude, certaines modifications cytologiques observées lors des involutions provoquées par les hormones sexuelles. Modifications qui sont peut-être le signe d'une activité glandulaire.

I - ROLE ENDOCRINE DU THYMUS

Il n'existe actuellement aucune confirmation entièrement satisfaisante du caractère endocrine du thymus.

A - ARGUMENTS FAVORABLES

a - Thymus en chambre de diffusion

Les thymectomies d'animaux nouveaux-nés provoquent certains troubles (MILLER, 1961; GOOD, 1967...). Ces troubles sont entièrement corrigés par la greffe d'un thymus; et ceci même si le thymus est placé dans une chambre de diffusion (MILLER et col., 1963; LEVEY et col., 1963; OSOBA, 1965).

Le thymus exercerait donc une action à distance par un principe diffusible, c'est-à-dire une hormone.

b - Action des extraits thymiques

BONSKOV et SLADOVIC, en 1940, ROBERTS et WHITE, en 1949, ont montré, par l'injection d'extraits thymiques acellulaires, que le thymus contenait un facteur capable de provoquer la lymphocytopoïèse.

METCALF, en 1956-59, décrit un facteur de stimulation lymphocytaire (LSF), qui est un extrait salin du thymus. HAND, en 1967, isole une protéine qu'il appelle

"hormone de stimulation lymphocytaire" (LSH). En fait de nombreux auteurs ont isolé des facteurs, mais dont les rapports ne sont pas toujours évidents:

- SZENT-GYORGYI (1963), un facteur d'inhibition cellulaire et un facteur de stimulation
- PANSKY (1965), un facteur "insulin-like"
- COMSA (1965), de nombreux facteurs d'actions diverses
- etc...

B - OBJECTIONS

Les deux arguments présentés, ne sont pas confirmés par tous les auteurs.

Ainsi BIGGART, en 1966, n'observe pas de correction des troubles de la thymectomie par la greffe de thymus placé en chambre de diffusion.

Quant aux "hormones" isolées, l'importance de leur nombre leur retire bien de la valeur.

II - ARGUMENTS MORPHOLOGIQUES D'UNE ACTIVITE GLANDULAIRE THYMIQUE

Ce problème a été étudié par de nombreux auteurs. Il n'a pas encore pu y être apporté de solution satisfaisante.

A - MICROSCOPIE PHOTONIQUE

Les premiers éléments en faveur d'une sécrétion hormonale sont les modifications cytologiques rencontrées dans diverses situations particulières du thymus.

Ainsi FULCI (1913) et BOMPIANI (1917) remarquent des modifications histologiques au niveau du thymus pendant la grossesse et la lactation. Cependant, GREGOIRE, en 1947, nie ces modifications.

Plus récemment, d'autres auteurs montrent l'apparition lors de la grossesse, de la lactation et des involutions provoquées par les oestrogènes, de cellules contenant des substances PAS positives (BALBONI, 1952). Ceci est ensuite confirmé par de nombreux travaux (TÖRB, 1961; ARNESEN, 1962; ITO et HOSHINO, 1962).

D'autres modifications apparaissent concurremment. La modification de l'organisation des cellules épithéliales, signalée par ARNESEN (1962), TOSETTI (1965), CHERRY (1965)..., est surtout nette dans la médulla.

Il se constitue ainsi des formations d'aspect glandulaire: cordons cellulaires, tubules et structures cavitaires. Des substances glucoprotéiques sont d'abord intracytoplasmiques, au niveau de cellulaires réticulaires (cellules "mucoïdes" de ARNESEN) puis extra cellulaires, pouvant former des inclusions d'aspect colloïdal.

Les corpuscules de Hassall subissent également des modifications: augmentation de taille, qui pour ITO et HOSHINO est liée à l'accumulation des substances PAS positives. Il existe parfois des formations kystiques au niveau de ces corpuscules, avec accumulation des inclusions d'aspect colloïdal.

GLUCKSMANN et CHERRY (1968) montrent que ces modifications sont prononcées avec les oestrogènes, mais discrètes avec les androgènes.

B - MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

Il n'a jamais pu être montré, de manière satisfaisante, de produit de sécrétion au niveau du thymus. Il n'y a que peu de travaux sur l'ultrastructure thymique lors des involutions. Les études de HOSHINO (1963), ITO et HOSHINO (1966), IZARD (1965, 1966) confirment les données de la microscopie optique.

Quelques modifications cytologiques mais peu significatives peuvent être observées. C'est ainsi que peuvent apparaître des cellules ciliées (HOSHINO, 1963; SEBUWUFU, 1968), ou des cellules présentant des microvillosités, surtout en périphérie des formations kys-

tiques, comme celles qui existent dans les corpuscules de Hassall hypertrophiés, pouvant même réaliser de véritables bordures en brosse (IZARD, 1965).

En fait le problème de l'aspect ultrastructural d'une sécrétion thymique n'est pas résolu. Les structures observées permettent d'éliminer la probabilité d'une sécrétion protéique. Les enclaves de mucus, rares, semblent devoir être liées à une dégénérescence cellulaire, plutôt qu'à une sécrétion (IZARD, 1966). Il est cependant possible qu'il y ait une sécrétion endocrine sous forme colloïdale, ou sécrétion de stéroïdes (IZARD, 1966).

Le seul aspect de sécrétion thymique semble en fait être représenté par la cellule de Foà-Kurloff du cobaye.

III - LA CELLULE DE FOA-KURLOFF

Il existe chez le cobaye des cellules de morphologie lymphocytaire possédant une volumineuse inclusion cytoplasmique de signification inconnue.

A - HISTORIQUE

En 1889, une inclusion cytoplasmique très particulière est décrite chez le cobaye, simultanément par FOA et CARBONE, dans la rate, et par KURLOFF, dans le sang. FULCI, en 1913, décrit des formations analogues dans le thymus, pendant son involution gravidique.

Divers travaux lui sont ensuite consacrés: SENEZ (1922), BENDER et LAURETA (1924), ALEXEIEFF (1928), SEMENSKAIA (1930)... Différentes théories de sa signification sont en présence: parasite, élément de phagocytose, rôle de défense...

Puis les circonstances hormonales de son apparition sont étudiées: LEDINGHAM, 1940; FLORENTIN et BINDER, 1940; BIMES, 1942 (au niveau du thymus) ...

L'étude histochimique fut bientôt abordée: PEARSE, 1949; MADEIRA, 1959; BIMES, 1963; BADINEZ, 1966. Elle montre que le corps de Foà-Kurloff est constitué essentiellement de mucopolysaccharides neutres, PAS positifs, associés à une protéine sulfhydrilée.

Des études ultrastructurales ont été récemment entre-

prises: WEISS, 1958; BIMES et IZARD, 1963; IZARD, 1964; WELSH, 1966.

B - CIRCONSTANCES D'APPARITION

La cellule de Foà-Kurloff est présente chez le cobaye et quelques rares espèces proches de l'ordre des Cavidés. Elle n'existe donc que dans une famille très restreinte.

Chez le cobaye, son taux sanguin est normalement peu élevé (moins de cinq pour cent éléments blancs). Ce taux peut s'élever de manière nette (cinq à quinze pour cent des éléments blancs) dans certaines circonstances particulières comme la grossesse, la lactation et les états d'hyperoestrogénisme (BIMES, 1942, 1943). La présence de cette cellule est donc très influencée par le status hormonal.

En dehors du sang circulant, on peut observer la cellule de Foà-Kurloff dans la rate, où elle est abondante, dans la moëlle osseuse, rarement dans les ganglions. La présence de ces cellules dans la corticale thymique peut être très grande pendant la grossesse (FULCI, 1913; BIMES, 1942...).

Des expériences de thymectomie, chez des femelles adultes, montrent une pluralité d'origine: thymus, mais aussi rate.

La destinée de ces éléments est inconnue. Certains auteurs pensent qu'ils disparaissent au niveau des poumons, où leur taux est assez élevé.

C - MORPHOLOGIE

Les cellules contenant les corps de Foà-Kurloff ont une morphologie lymphocitaire classique. Leur origine reste cependant encore discutée.

a - Microscopie photonique.

L'aspect du corps de Foà-Kurloff a été bien décrit par de nombreux auteurs: LEDINGHAM (1940), PEARSE (1949), NADEL (1952), MARSHALL (1959). Il s'agit de grandes inclusions globulaires intracytoplasmiques. Ces inclusions peuvent occasionnellement être multiples dans une même cellule. Leur taille, faible au début de la stimulation oestrogénique, s'accroît progressivement, pouvant atteindre huit à neuf microns de diamètre, et distend le cytoplasme en refoulant le noyau à la périphérie et en le déformant.

Dans le thymus, les cellules à corps de Foà-Kurloff apparaissent à la limite de la corticale et de la médullaire. Groupées d'abord en petits nids cellulaires, elles forment ensuite de larges nappes (IZARD, 1964).

b - Histochimie.

Le corps de Foà-Kurloff se colore par l'éosine, mais surtout par le PAS. Il s'agit de mucopolysaccharides neutres, puisque ne présentant pas de réaction métachromatique. A ces glucoprotéines, sont associées des protéines contenant des groupements sulfhydriles et des fonctions phénols. La recherche de lipides est négative au niveau de l'inclusion, faiblement positive à sa périphérie.

b - Ultrastructure.

Le corps de Foà-Kurloff se présente comme une volumineuse masse arrondie ou ovalaire. Elle est le plus souvent homogène, mais peut être finement granulaire. Une forte colorabilité par le plomb atteste de sa nature glucoprotéique. Cette masse est séparée du cytoplasme par une membrane unique. En périphérie, se rencontrent fréquemment des figures myéliniques.

Dans le cytoplasme, se trouvent de nombreux ribosomes dispersés et parfois quelques lamelles ergastoplasmiques. Un appareil de Golgi, souvent développé, est fréquent. Des corpuscules denses, limités par des membranes uniques, sont souvent observés. WELSH (1966) insiste sur la présence de corps multivésiculaires. Les mitochondries sont en nombre modéré, rondes ou ovales, avec de longues crêtes et peu de granules intramitochondriaux.

D - NATURE ET ORIGINE

On peut à coup sûr éliminer quelques hypothèses concernant le corps de Foà-Kurloff. Il n'est pas de nature parasitaire ou rickettsienne, comme le supposait MOSCHKOVSKI (1937). Il ne s'agit pas d'une scission nucléaire (LEDINGHAM, 1940). L'aspect ultrastructural infirme l'hypothèse de MADEIRA (1959) de la nature amyloïde de cette inclusion. L'analogie avec le corps de Russel des plasmocytes (PEARSE, 1949) n'est pas confirmée en microscopie électronique. De même la structure est différente de celle des granulations azurophiles. Cette

origine (LEDINGHAM, 1940) est donc infirmée. Il ne semble pas non plus que l'hypothèse d'une origine phagocytaire puisse être maintenue.

IZARD, en 1964, remarque un lien avec les lysosomes: la recherche en microscopie électronique de phosphatases acides est positive. Ce résultat n'est pas confirmé par WELSH (1966). Celui-ci évoque une origine possible à partir de l'appareil de Golgi, par l'intermédiaire éventuel des corps multivésiculaires.

E - SIGNIFICATION

Elle est encore inconnue. L'hypothèse de LEDINGHAM (1940) du rôle sécrétoire du corps de Foà-Kurloff garde toute sa valeur. Elle devra, bien sûr, être confirmée par des travaux biochimiques et physiologiques.

Deux autres problèmes se posent :

- dans le cas d'une sécrétion, quel est le mode d'excrétion du produit (holocrine ?);
- cette cellule est-elle particulière au cobaye et à un nombre restreint d'animaux, ou est-elle un cas général, mais que l'on n'a pas encore pu montrer dans les autres espèces ?

C O N C L U S I O N S

"Jusqu'en 1962, on ne savait pratiquement rien de certain sur le rôle du thymus dans l'organisme, et son histoire a été plutôt une préhistoire".

COURY et CHEDRU, 1967.

Le thymus naît de la troisième poche entobranchiale. De chaque côté, les ébauches migrent vers la profondeur, perdent leurs relations avec le pharynx, et, se rapprochent de la ligne médiane, fusionnent en un organe unique. Ce n'est qu'à la fin de la vie foetale que le thymus a pris sa place habituelle : dans le médiastin antérieur.

L'anatomie topographique et descriptive du thymus est caractérisée par la très grande variabilité de tous ses éléments.

L'histogénèse pose autant de problèmes qu'il y a dix ans. La plupart des auteurs admet que l'ébauche entoblastique aboutit à la formation d'un réseau de cellules épithéliales. Une composante mésoblastique fournit la vascularisation et certains éléments cellulaires : fibroblastes et macrophages. L'origine des cellules de morphologie lymphocytaire : les thymocytes, est toujours inconnue (mésoblastique, entoblastique...?).

La morphologie du thymus est bien connue.

Il existe un réseau constitué de deux types cellulaires :

- une majorité de cellules réticulaires unies par des desmosomes (maculae achérentes);
- un nombre plus restreint de cellules réticulaires macrophagiques.

Dans les mailles de ce réseau se trouve une population cellulaire formée de grands, moyens et petits thymocytes.

Suivant l'organisation de ces éléments, on distingue deux régions :

- une corticale, caractérisée par l'abondance des thymocytes, fréquemment en mitose, contenus dans un réseau épithélial lâche;
- l'autre, médullaire, présentant une plus faible proportion de thymocytes, contenus dans un réseau épithélial plus dense. Ces cellules épithéliales s'assemblent parfois et forment, en se kératinisant, des corpuscules de Hassall, spécifiques de la médullaire thymique.

La vascularisation du thymus est particulière :

- par sa distribution, essentiellement corticale;
- par la structure des capillaires, qui donnent une base morphologique à la notion de barrière thymique.

La connaissance des fonctions thymiques est toute récente, puisqu'elle commence avec les expériences de Miller, en 1961.

La présence initiale du thymus est nécessaire pour le développement du tissu lymphoïde. On ignore encore si le thymus agit par colonisation cellulaire ou par

une sécrétion hormonale. Ces deux hypothèses n'étant pas exclusives l'une de l'autre.

Il existe au niveau de la corticale thymique une intense activité mitotique. Cette production cellulaire entraîne une migration thymocytaire, intrathymique d'abord, puis extrathymique. Cette émigration de thymocytes est intense chez le sujet jeune, moins abondante chez l'adulte, mais persistant longtemps. Les cellules ainsi produites ont la même morphologie que les petits lymphocytes du système lymphoïde et ont une durée de vie brève.

Les réponses immunitaires de l'organisme à des agressions antigéniques sont dues aux lymphocytes. Le mécanisme de ces réactions est complexe, mais partiellement connu. La première rencontre d'un antigène provoque la transformation de lymphocytes à vie courte en lymphocytes à vie longue, recirculant perpétuellement dans l'organisme. La seconde rencontre antigénique induit la formation de cellules effectrices, responsables suivant les cas de la production d'anticorps circulants ou d'une lutte cellulaire locale. On ne connaît pas encore avec certitude la nature des cellules effectrices, le lieu des rencontres antigéniques, le lieu et la modalité des transformations cellulaires.

La population des lymphocytes à vie longue semble être sous l'entière dépendance du thymus. Ces cellules proviennent de la transformation d'une partie des cellules issues du thymus, qui représentent une fraction de la population de morphologie lymphocytaire et de vie brève. Ces thymocytes doivent, avant leur sortie du thymus, subir une sélection ou recevoir une information, pour ne pas réagir avec les antigènes de leur propre organisme. Cette phase préalable nécessite une absence de

contact antigénique intrathymique. Cette barrière antigénique du thymus est partiellement expliquée par la structure de cet organe. Des troubles de ce mécanisme de tolérance peuvent être responsables de certaines affections: les maladies auto-immunes.

D'autres fonctions thymiques sont décrites; mais leur hétérogénéité montre bien l'imperfection de nos connaissances de la physiologie du thymus.

L'importance du thymus est surtout nette dans les premiers instants de la vie. Elle décroît ensuite, quand l'organisme vieillit. Ce phénomène se traduit probablement par des modifications morphologiques que l'on décrit sous le vocable d'involution thymique.

Il existe une involution thymique spontanée, en rapport avec l'âge de l'organisme (ou peut-être de l'organe), et des involutions provoquées par de nombreux facteurs.

Une relation entre les gonades et le thymus est montrée expérimentalement. Par l'intermédiaire de leur sécrétion hormonale, les gonades exercent une action involutive sur le thymus. Cette action n'explique pas le mécanisme de l'involution spontanée.

L'action des hormones sexuelles sur le thymus est peu connue, à la différence de celle des glucocorticoïdes. Les trois types d'hormones sexuelles, androgènes, œstrogènes et progestatifs, entraînent une involution pondérale globale de l'organe. L'interprétation est difficile dans les expériences menées in vivo. Les études in vitro sont peu nombreuses, mais leurs résultats prometteurs.

Des modifications morphologiques, cytologiques et topographiques, du thymus peuvent être observées lors de l'action des hormones sexuelles. Ceci semble surtout net avec les oestrogènes; l'action des androgènes et de la progestérone sur la morphologie thymique est peu connue. Ces modifications posent le problème d'une éventuelle sécrétion endocrine au niveau du thymus.

Il n'a pas encore été possible de montrer d'une manière satisfaisante un produit de sécrétion au niveau des cellules thymiques. Le problème du corps de Foà-Kurloff, représentant peut-être une forme particulièrement favorable, est abordé.

L'objectif de ce genre d'étude est d'établir un lien entre morphologie et physiologie. Ces liens sont encore inexistants. Il est cependant probable que ce sont des études biochimiques et histologiques qui, menées en étroite collaboration, permettront de les établir.

Ceci aurait des conséquences, dont personne ne peut actuellement mesurer l'exacte importance, sur tout un chapitre pathologique en pleine découverte, les maladies auto-immunes, et sur un sujet d'actualité, les greffes d'organes, dont le seul obstacle est immunitaire.

B I B L I O G R A P H I E

I - OUVRAGES FONDAMENTAUX CONFERENCES.

A - BARGMANN W.

Der Thymus. In von Möllendorff's Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Vol VI : 1-172
Berlin, Springer, 1942.

B - CONFERENCE DE MINNEAPOLIS 1962

Conference on the thymus immunobiology. Structure, function and role in disease.
New York, Hoeber Medical Division, 1964.

C - CONFERENCE DE MINNEAPOLIS 1963

The Thymus in immunobiology. Structure, function, and role in disease, by 72 authors.
GOOD R.A., GABRIELSEN A., édit.
New York, Evanston; London, Harper & Row; 1964.
(Hoeber Medical Division)

D - CONFERENCE DE MELBOURNE 1965

Thymus Symposium International.
Ciba Foundation Symposium on the Thymus : experimental and clinical studies.
Boston, Little, Brown & Co.; London, Churchill; 1966.

E - HAMMAR J.A.

Die normal-morphologische-Thymus-forschung im letzten Vierteljahrhundert. Leipzig, Barth, 1936.

F - METCALF D.

The Thymus. Recent results in cancer research.
Berlin, Springer, Verlag édit., 1966.

G - SELYE

Textbook of Endocrinology.
Montréal, 1947.

H - WORMS G. et KLOTZ

Thymus. Anatomie, histologie, physiologie, clinique
et thérapeutique.
Paris, Masson; 1935.

I - YOFFEY J.M.

The Lymphocytes in Immunology and Haemopoiesis.
London, Edward Arnold Ltd., 1967.

NUMERAUX SPECIAUX SUR LE THYMUS ET LE LYMPHOCYTE

J - ANATOMY RECORD 165 n° 1, 1969.

Symposium on the life history of lymphocytes.
(Boston).

K - POUMON ET COEUR

XXIII n° 8, 1967.

II - ARTICLES ET PUBLICATIONS.

- 1 - ACKERMAN G.A.
Electron microscopy of the Bursa of Fabricius of the embryonic chick with particular reference to the lympho-epithelial nodules.
J Cell Biol, 13 : 127-146; 1962.
- 2 - ACKERMAN G.A. et KNOUFF R.A.
The epithelial origin of the lymphocytes in the thymus of the embryonic hamster.
Anat. Rec, 152 : 35-54; 1965.
- 3 - AMBELLAN E. et coll.
Steroid effects on rat thymus acid ribonuclease.
Biochem Biophys Res Commun, 28 : 244-248; 1967.
- 4 - ANDREASEN E., ENGBERG H. et OTTESEN J.
Sex difference in the size of the thymus in guinea pig.
Acta Anat (Basel), 1 : 4-14; 1945.
- 5 - ARNESEN K.
Glandular structures in the thymus of mice.
Acta Pathol Microbiol Scand Suppl, 154 : 78-79; 1962
- 6 - BADINEZ O. et coll.
Les corps de Foà-Kurloff. Etude histochimique et ultra-structurale. (en espagnol)
Biologica (Santiago), 39, 68-79; 1966.
- 7 - BALBONI G.C. et coll.
L'ultrastructure du thymus dans l'involution expérimentale provoquée par le testostérone. (en italien)
Boll Soc Ital Biol Sper, 36 : 1080-1083; 1960.
- 8 - BARGMANN W.
Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.
Stuttgart, G. Thieme; 1964.
- 9 - BERNARD J. MATHEY J. et LEPRAT J.
Thymus et leucémie.
Sem des Hôp, 28 : 3736-3741; 1952.

10 - BIGGART J.D.

The influence of thymus grafts in diffusion chambers on the lymphoid tissue of neonatally thymectomized rats. The influence of thymus grafts in diffusion chambers on the immunological system of neonatally thymectomized rats.

Brit J Exp Path, 47 : 586-589 et 590-593; 1966.

11 - BILLINGHAM R.E.

The role of the lymphocyte in transplantation immunity. Anat Rec, 165 : 121-124; 1969.

12 - BIMES C.

Les images histologiques de la gravidité. Toulouse, Imp. Toulousaine; 1942.

13 - BIMES C.

Modifications histologiques des organes lymphoïdes au cours de l'hyperfolliculinie expérimentale.

C T Ass Anat, 55 : 435-438; 1949.

14 - BIMES C., IZARD J. et GUILHEM A.

L'ultrastructure des cellules thymiques à corps de Foà-Kurloff.

C R Soc Biol, 157 : 2089-2092; 1963.

15 - BOCKMAN D.E.

Myoïds cells in adult human thymus.

Nature (London), 218 : 286-287; 1968.

16 - BOMPIANI G.

Der Einfluss des Säugens auf die Restitutionsfähigkeit des Thymus nach der Schwangerschaft.

Zbl allg Path path Anat, 25 : 929-935; 1914.

17 - BOMSKOV C. et SLADOVIC L.

Der Thymus als innersekretorisches Organ.

Deutsche Med Wchnschr, 66 : 589-594; 1940.

18 - BOUSQUET J. et coll.

Culture organo-typique de fragments de thymus de rat nouveau-né.

C R Soc Biol, 158 : 1493-1495; 1964.

- 19 - BRACHET A.
Traité d'Embryologie des Vertébrés.
Paris, Masson; 1935.
- 20 - BRENT L. et MEDAWAR P.B.
Cellular immunity and the homograft reaction.
Brit Med Bull, 23 : 55-59; 1967.
- 21 - BROLIN S.E. et HELLMAN B.
The mechanism of thymic involution studied by estradiol
treatment of adrenalectomized rats.
Acta Anat, 20 : 155-162; 1954.
- 22 - BROWNING H.C. et coll.
Weights of thymus and seminal vesicle in castrate mice
as altered by intraperitoneal vs. subcutaneous injections
of testosterone.
Texas Rep Biol Med, 19 : 753-760; 1961.
- 23 - BRUNKHORST W.K. et coll.
Interaction of hormones with thymus-cell fraction.
Bioch Biophys Acta, 82 : 385-393; 1964.
- 24 - BURNET F.M.
The immunological significance of the thymus : an extension
of the clonal selection theory of immunity.
Aust Ann Med, 11 : 79-91; 1962.
- CALL, 1967, erratum : vois HALL.
- 25 - CALZOLARI A.
Recherches expérimentales sur un rapport probable entre
la fonction du thymus et celle des testicules.
Arch Ital Biol, 30 : 71-77, 1898 (en italien-).
- 26 - CARRIERE et coll.
In Chiodi (Ref 33).
- 27 - CASTAGNA
In Chiodi (Ref 33).
- 28 - CAZAL P.
Les fonctions du thymus.
Poumon Coeur, 23 : 937-947; 1967.
- 29 - CHASSAGNE P.
Morphologie et rôle physiopathologique du thymus

Paris, Thèse Med, imp. n° 90973; n° 178, 1941.

30 - CHERRY C.P. et coll.

Epithelial cords and tubules of the rat thymus : effects of age, sex, castration, thyroid and other hormones on their incidence and secretory activity.

Brit J. Exp Path, 48 : 90-106; 1967.

31 - CHIODI H.

Influence des hormones sexuelles sur le thymus.

C R Soc Biol, 129 : 1258; 1938.

32 - CHIODI H.

Action de la castration des adultes sur le poids du thymus. C R Soc Biol, 130 : 457; 1939.

33 - CHIODI H.

The relationship between the thymus and the sexual organs. Endocrinology, 26 : 107-116, 1940.

34 - CLARK S.L. Jr.

The thymus in mice of strain 129/ J. studied with the electron microscope.

Amer J Anat, 112 : 1-34; 1963.

35 - COMSA J.

Action of the purified thymus hormone in thymectomized guinea pigs.

Am J Med Sci, 250 : 79-85; 1965.

36 - COURY et CHEDRU.

Le thymus__.

Poumon coeur, 23 : 881-925; 1967.

37 - DAMESHEK W.

The thymus and lymphoid proliferation

Blood, 20 : 629-632; 1962.

38 - DELAGRANGE A., KERNEIS S.P. et BARBIN J.Y.

Les plexus thymiques et les connexions nerveuses cardiothymiques. Etude anatomo-histologique.

Soc. Anat Paris; 28 mai 1964.

39 - DELMAS A.

In ZOUNG-KANYI (Ref. 186)

- 40 - DORFMAN R.I. et DORFMAN A.S.

The relative thymolytic activities of corticoids using the ovariectomized adrenalectomized mouse.
Endocrinology, 69 : 283-91; 1961.

- 41 - DORFMAN R.I. et DORFMAN A.S.

Thymolytic activity of corticoids in combination with other steroids.
Endocrinology, 71 : 271-76; 1962.

- 42 - DOUGHERTY T.F.

Effect of hormones on lymphatic tissue.
Physiol Rev, 32 : 379-397; 1952.

- 43 - DOUGHERTY T.F. et coll.

Hormonal control of lymphatic structure and function.
Ann N-Y. Acad Sci, 113 : 825-843; 1964.

- 44 - DUSTIN A.P.

Recherches histologiques normales et expérimentales sur le thymus des Amphibiens Anoures.
Arch Biol, 28 : 1-110; 1913.

- 45 - ELVES M.

Electron microscopic studies of lymphocytes.
Lancet, 1 : 306; 1964.

- 46 - EVANS et SIMPSON.

In Chiodi (Ref 33).

- 47 - EVERETT N.B. et coll.

Recirculation of lymphocytes.
Ann N-Y Acad Sci, 113-: 887-897; 1964.

- 48 - EVERETT N.B. et TYLER R.W. (CAFFREY).

Lymphopoiesis in the thymus and other tissues : functional implications. In : International Review of Cytology
G.H. BOURNE, J.F. DANIELLI et K. JEON, édit.
New York, Academic Press; 1967.

- 49 - FAHMY A.R. et coll.

The effect of steroids on deoxyribonucleic acid polymerase activity.
Biochem J, 105 : 6c-7c (Short communications); 1967.

- 50 - FAJER A.B. et coll.
Effects of oestrone 17-beta-thiol on the endocrine organs of the castrated female rat.
Nature (London), 213 : 401-402; 1967.
- 51 - FEIGELSON M. et FEIGELSON P.
Metabolic effect of glucocorticoids as related to enzyme induction.
Advances Enzym Regulat, 3 : 11-27; 1965.
- 52 - FELTKAMP T.E.
Myoid cells in human thymus.
Lancet, 1 : 1320 (lettre à l'éditeur); 1966.
- 53 - FICHTELIUS K.E.
The mammalian equivalent to bursa Fabricii of Birds.
Exp Cell Res, 46 : 231-234; 1967.
- 54 - FLAUM E.G.
Activity manifestations of Hassall's corpuscles in vitro revealed by cinematography.
Z Zellforsch, 59 : 479-485; 1963.
- 55 - FLORENTIN P. et BINDER C.
Production expérimentale de leucocytes à corps de Foà-Kurloff chez le cobaye.
C R Soc Biol, 133 : 127-130; 1949.
- 56 - FOA P.U. et CARBONE T.
Beitrag zur Histologie und Physiologie der Milz der Säugetiere.
Beit Pathol Anat Allg Pathol, 5 : 227-252; 1889.
- 57 - FORD W.L. et GOWANS J.L.
The role of lymphocytes in antibody formation. II. The influence of lymphocyte migration on the initiation of antibody formation in the isolated, perfused spleen.
Proc Roy Soc B, 168 : 244-262; 1967.
- 58 - FORD W.L. et GOWANS J.L.
The traffic of lymphocytes.
Sem Hemat, 6 : 67-83, 1969.

59 - FULCI F.

Die Restitutionfähigkeit des Thymus der Säugetiere nach der Schwangerschaft.

Zbl allg Path path Anat, 24 : 968-974, 1913.

60 - GEBHARD J.

Ueber den Glutathiongehalt des Thymus von Ratten unter Einwirkung von Steroidhormonen.

Arch Exp Path u Pharm, 234 : 439-440; 1958.

61 - GENET P.H. et coll.

Comparaison de l'activité biologique de l'oestrone, de la 16-alpha-OH-oestrone et de l'oestriol.

Ann Endocrinol, 23 : 693-704; 1962.

62 - GIROUD A. et LELIEVRE A.

Eléments d'embryologie.

Paris, Le François, 1969.

63 - GLOBERSON A., FIORE-DONATI L. et FELDMAN M.

On the role of the thymus in recovery of immunological reactivity following x-irradiation.

Exp Cell Res, 28 : 455-457, 1962.

64 - GLUCKSMANN A. et coll.

The effect of castration, oestrogens, testosterone and the oestrous cycle on the cortical epithelium of the thymus in male and female rats.

J Anat, 103 : 113-133; 1968.

65 - GODINOV V.M.

Innervation du thymus.

Arkh Anat Gistol i Embriol, 40 : 28-34; 1961.

66 - GOODALL A.

The post-natal changes in the thymus of guinea pigs, and the effect of castration on thymus structure.

J Physiol (London), 32 : 191-198; 1905.

67 - GOWANS J.D.C. et BRUGSCH H.G.

Prolonged corticotropine therapy in rheumatoid arthritis). Geriatrics, 9 : 557-562; 1954.

68 - GOWANS J.L. et MAC GREGOR D.D.

The immunological activities of lymphocytes.

Progr Allergy, 9 : 1-78; 1965.

- 69 - GOWANS, 1969, cité par Mc GREGOR, ref. 108.
- 70 - GREGOIRE Ch.
Factors involves in maintaining involution of the thymus during suckling.
J Endocr, 5 : 68-87; 1947.
- 71 - GUIDONI P.
Embryologie.
Paris, Doin; 1968.
- 72 - HALL J.G. et MORRIS B.
The effect of x-irradiation of the popliteal lymph node on its output of lymphocytes and immunological responsiveness.
Lancet, 1 : 1077-1080; 1964.
- 73 - HALL J.G.
Quantitative aspects of the recirculation of lymphocytes : an analysis of data from experiment on sheep.
Quart J Exp Physio, 52 : 76-85; 1967.
- 74 - HAMMAR J.A.
Zur Histogenese und Involution des Thymusdrüse.
Anat Anzeiger, 27 : 23-30; 1905.
- 75 - HAMMAR J.A.
Zur Henntnis der Teleostierthymus.
Arch Mikr Anat, 73 : 1-64; 1909.
- 76 - HAMMAR J.A.
New views as to morphology of thymus and their bearing on problem of function of thymus.
Endocrinol, 5 : 543; et 731; 1921.
- 77 - HAMMAR J.A.
On asserted non-existence of age involution of thymus.
Endocrinol, 11 : 18; 1927.
- 78 - HAMMOND W.S.
Origin of thymus in the chick embryo.
J Morph, 95 : 501-525; 1954.
- 79 - HAND T. et coll.
Isolation of a thymus hormone.
Biochem Biophys Res Commun, 26 : 18-23; 1967.

- 80 - HARRIS J.E. et FORD C.E.

Cellular traffic of the thymus. Experiments with chromosome markers.

Nature, 201: 884-885; 1964.

- 81 - HATAI K.

The growth of organs in the albino rat as affected by gonadectomy.

J Exp Zool, 18: 1-67; 1915.

- 82 - HENDERSON J.

On the relationship of the thymus to the sexual organs.

I. The influence of castration on the thymus.

J. Physiol (London), 31: 222-229; 1904.

- 83 - HENRY K.

Striated muscle in human thymus.

Lancet, 1: 638-639; 1968.

- 84 - HOSHINO T.

Electron microscopic studies of the epithelial reticular cells of the mouse thymus.

Z Zellforsch, 59: 513-529; 1963.

- 85 - INAY M. et THOMPSON K.M.

Factors influencing the weight of thymus gland in the rat.) Amer J Physiol, 123: 106-107; 1938.

- 86 - ITO T. et HOSHINO T.

Studies of the influence of pregnancy and lactation on the thymus in the mouse.

Z Zellforsch, 57: 667-678; 1962.

- 87 - ITO T. et HOSHINO T.

Influence of the gonad on the thymus in the mouse.

Z Anat Entwickl, 123: 490-497; 1963.

- 88 - IZARD J. et BERNHARD W.

Analyse ultrastructurale de l'argentophilie du nucléole.) J de Microscopie, 1: 421-434; 1962.

- 89 - IZARD J., BIMES C. et GUILHEM A.

Ultrastructure d'une inclusion cytoplasmique: le corps de Foà-Kurloff du thymus de cobaye. Relation de cette inclusion avec les lysosomes.

J de Microscopie, 3: 69-84; 1964.

- 90 - IZARD J. et BROUSSY J.
Aspects ultrastructureux du développement du thymus.
Etude des modifications cellulaires péri-natales.
Bull Assoc Anat, XLIXème réunion (Madrid, 1964),
: 870-875; 1964.
- 91 - IZARD J.
Ultrastructure des corpuscules de Hassall au cours de
l'involution expérimentale du thymus provoquée par la
folliculine.
Z Zellforsch, 66: 276-292; 1965.
- 92 - IZARD J.
Les caractéristiques ultrastructurales du thymus à la
période périnatale.
Exp Cell Res, 37: 487-490; 1965.
- 93 - IZARD J.
Ultrastructure of the thymic reticulum in guinea pig.
Cytological aspect of the problem of the thymic secre-
tion.) Anat Rec, 155: 117-132, 1966
- 94 - IZARD J. et De HARVEN E.
Increased numbers of a characteristic type of reticu-
lar cell in the thymus and lymph nodes of leukemic mi-
ce: an electron microscope study.
Cancer Res, 28: 421-433; 1968.
- 95 - JOLLY J. et LIEURE C.
Influence de la castration sur l'involution du thymus.
C R Soc Biol, 102: 762-764; 1929.
- 96 - KATTWINKEL J. et coll.
Activities in vitro of glucocorticoids and related ste-
roids on glucose uptake by rat thymus cell suspension.
Endocrinol, 79: 387-390; 1966.
- 97 - KING J.E. et coll.
The effect of testosterone on the morphogenesis of the
chick thymus.
Anat Rec, 151: 11-15; 1965.

- 98 - KINUGASA S.
Function of the cortex and medulla of the thymus, especially their relation to the sexual glands.
J. Chosen Med Ass, 20: 59-102; 1930. (en japonais)
- 99 - KLEIN
In Chiodi (Ref. 33).
- 100- KOHNEN P. et WEISS L.
An electronic study of thymic corpuscles in the guinea-pig and in the mouse.
Anat Rec, 148: 29-57; 1964.
- 101- KORENCHEVSKY
In Chiodi (Ref. 33).
- 102- KOSTOWIECKI M.
Secretory component in the thymus of the pregnant white rats.
Z Mikr Anat Forsch, 76: 141-183; 1967.
- 103- KRAMARSKY B. et coll.
Presence of endothelial fenestration in thymic capillaries of mice.
J Cell Biol, 35: 464-466; 1967.
- 104- KURLOFF M.G.
Modification du sang chez les animaux dans le courant de la première année qui suit la splénectomie.
Vratch, 10: 515-518, et 538-543; 1889. (en russe)
- 105- LEDINGHAM J.C.G.
Sex hormones and the Foà-Kurloff bodies.
J Path Bact, 50: 201-219; 1940.
- 106- LEVEY R.H. et coll.
Lymphocytic choriomeningitis infection in neonatally thymectomized mice bearing diffusion chambers containing thymus.
Sciences, 142: 483 ; 1963.
- 107 - LUNDIN M.
The effect of steroids on the histology and ultrastructure of lymphoid tissue.
Path Europ, 1: 15-28; 1966.

108- MAC GREGOR D.D.

The role of lymphocytes in antibody formation and delayed type hypersensitivity.

Anat Rec, 165: 117-120; 1969.

109- MACHER E. et CHASE M.W.

Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds. XI. The fate of labeled picryl chloride and dinitrochlorobenzene after sensitizing injections.) In Billingham (Ref. 11).

110- MARINE D., MANLEY O.T. et BAUMANN E.J.

The influence of thyroidectomy, gonadectomy, suprarenalectomy and splenectomy on the thymus gland of rabbits.) J. Exp Med, 40: 429-444; 1924.

111- MADEIRA A.C.

Corpos des Kurloff.

Lisbonne, Ramos-Alfonso-Moita; 1959.

112- MARSHALL A.H.E. et SWETTENHAM K.V.

The formation of a mucoprotein sulphated mucopolysaccharide complex in the lymphoid tissue of the pregnant guinea pig.

J Anat, 93: 348-53; 1959.

113- MARSHALL A.H.E. et WHITE R.G.

The immunological reactivity of the thymus.

Brit J Exp Path, 42: 379-385; 1961.

114- METCALF D.

Lymphocytosis stimulating factor in plasma of chronic lymphatic leukaemic patients.

Brit J Cancer, 10: 169-178; 1956.

115- METCALF D.

Long term effects of wholebody irradiation on lymphocytohomeostasis in the mouse.

Radiation Res, 10: 313-322; 1959.

116- METCALF D.

Adrenal cortical function in high and low leudemia strains of mice.

Cancer Res, 20: 1347-1353; 1960.

117- METCALF D.

The aetiology and pathogenesis of leukaemia.

Aust Ann Med, 11: 211-218; 1962.

118- METCALF D.

Effect of pregnancy and testosterone on thymus grafts.

Transplantation, 2: 541-543; 1964.

119- MILLER J.F.A.P.

Immunological function of the thymus.

Lancet, 2: 748-749; 1961.

120- MILLER J.F.A.P. et coll.

Role of the thymus in immunity.

Brit Med J, 5355: 459-64; 1963.

121- MILLER J.F.A.P. et OSOBA D.

Current concepts of the immunological function of the thymus.

Phys Rev, 47: 437-520, 1967.

122- MILLER J.F.A.P., 1969;

Cité par Mac Gregor (Ref. 108).

123- MOORE M.A.S. et OWEN J.J.T.

Experimental studies on the development of the thymus.

J Exp Med, 126: 715-726; 1967.

124- MOORHEAD D.S., NOWELL P.C., MELLMAN W.J. ...

Chromosome preparations of leucocytes cultured from human peripheral blood.

Expt Cell Res, 20: 613-616; 1960.

125- MOSCHKOVSKI Ch.

Sur l'existence chez le cobaye d'une rickettsiose chronique déterminée par Ehrlichia (rickettsia) Kurlovi.

C R Soc Biol, 126: 379-382.

126- II.MURRAY R.G. ; III.MURRAY R.G. et WOODS

Studies on the fate of lymphocytes. II. Intravenous injection of labeled thymic lymphocytes into homologous rats. III. The migration and metamorphosis of in situ labeled thymic lymphocytes.

Anat Rec, 150: 95-128; 1964.

127- MURRAY R.G. et coll.

The fine structure of mitosis in rat thymic lymphocytes.
J Cell Biol, 26: 601 ; 1965.

128- NADEL E.M. et coll.

Excretion of formaldehydegenic (F.G.) substances by
normal and scorbutic guinea-pigs.

Endocrinol, 51: 5-11; 1952.

129- NELSON J.H. Jr. et coll.

Effect of the pregnancy of the thymolymphatic system.

I. Changes in the intact rat after exogenous HCG, estrogens and progesterone administration. II. Morphologic changes in lymph nodes in early pregnancy and during the puerperium.

Amer J Obstet Gynec, 98: 895-899; 1967.

130- NOWELL, 1960, erratum: voir Moorhead et coll.(ref 124).

131- ODINET M.J.

Recherches anatomiques et physiologiques sur le thymus, leurs applications cliniques et thérapeutiques.

Paris, Arnette, Thèse Med ref. 10572; n° 242, 1934.

132- OLIVIER E.

Le thymus. Morphologie et vascularisation.

Paris, Arnette; 1923.

133- OSMOND D.G. et EVERETT N.B.

Radio-autographic studies of bone marrow lymphocytes in vivo and in diffusion chambers culture.

Blood, 23: 1-17; 1964.

134- OSMOND D.G.

The non-thymic origin of lymphocytes.

Anat Rec, 165: 109-112; 1969.

135- OSOBA D.

Immune reactivity in mice thymectomized soon after birth: normal response after pregnancy.

Sci, 147: 298-299; 1964.

The effect of thymus and other lymphoid organs enclosed in millipore diffusion chambers on neonatally thymectomized mice.

J Exp Med, 122 : 633-50; 1965

The Function of the thymus.

Canad Med Ass J, 94 : 488-97; 1966.

136 - OSOBA D.

Thymic control of cellular differenciatioin in the immunological system.

Proc Soc Exp Biol Med, 127 : 418-420; 1968.

137 - OTTESEN J.

On age of human white cells in peripheral blood.

Acta Physiol Scandinav, 32 : 75-93; 1954.

138 - PALUMBI G. et MILLONIG G.

Prime osservazioni sulla ulstrastruttura del timo, in gattino neo nato.

Arch Ital Anat Embriol, 65 : 155-167; 1960.

139 - PANSKY B. HOUSE E.L. et CONE L.A.

An insulin like thymic factor.

Diabetes, 14 : 325; 1965.

140 - PEARSE A.G.E.

The nature of Russel bodies and Kurloff bodies.

J Clin Path, 2 : 81-88; 1949.

141 - PENA A., DVORKIN B. et WHITE A.

Effects of a single injection of cortisol on amino acid incorporating activities of rat liver and thymic preparations in vitro.

J Biol Chem, 241 : 2144-50; 1966.

142 - PEPPER F.J.

The effect of age, pregnancy and lactation on the thymus gland and lymph nodes of the mouse.

J Ender, 22 : 335-348; 1961.

143 - PLAGGE J.C.

The thymus gland in relation to sex hormones and reproductive processes in the albino rat.

J Morph, 68 : 519-545; 1941.

144 - PORA E.A.

Action de la progestérone sur l'involution du thymus.

J Physiol, 55 : 320; 1963.

- 145 - PORTER K.A. et COOPER E.H.
Transformation of adult allogenic small lymphocytes
after transfusion into newborn rats.
J Expt Med, 115 : 997-1008; 1962.
- 146 - PRENANT A.
Le thymus (traité d'histologie).
Paris; 1910.
- 147 - REINHARDT W.O. et WAINMAN P.
Effect of thyroidectomy, castration and replacement the-
rapy on thymus, lymph nodes, spleen, in male rats.
Proc Soc Exp Biol Med, 49 : 257-260; 1942.
- 148 - RIEKE W.O. et SCHMARTZ M.R.
The proliferation and immunologic potential of thoracic-
duct lymphocytes from normal and haemopoiesis (Yoffey édit)
- 149 - ROBERTS S. et WHITE A.
Biochemical characterization of lymphoid tissue proteins.
J Biol Chem, 178 : 151-162; 1949.
- 150 - ROBERTSON J.S.
An analysis of the effects of dichlorodiethylmethylami-
ne hydrochloride and of formalin on the weight of the
lymphoid organs of intact and adrenalectomized mice.
J Path Bact, 61 : 619-634; 1949.
- 151 - RONSISVALLE
In Chiodi (Ref 33).
- 152 - ROSS M.A. et KORENCHEVSKY V.
The thymus of the rat and sex hormones.
J Path Bact, 52 : 349-360; 1941.
- 153 - SAINTE MARIE G. et LEBLOND C.P.
Cytologic features and cellular migration in the cor-
tex and medulla of thymus in the young adult rat.
Blood, 23 : 275-299; 1964.
- 154 - SAINT-PIERRE R.L.
The thymus as a lymphoid organ.
Anat Rec, 165 : 113-117; 1969.

155 - SANTISTEBAN G.A.

The growth and involution of lymphatic tissue and its interrelationships to aging and to the growth of the adrenal glands and sex organs in CBA mice.

Anat Rec, 136 : 117-126; 1960.

156 - SCHERZER A.L. et coll.

Endocrine control of the thymus and other lymphoid organs. Effect of castration and adrenalectomy in young adult C.3 H.mice.

Arch Path, 76 : 647-652; 1963.

157 - SCHIER, 1963, in Cherry (Ref. 30).

158 - SCHIMMEL H.

Le thymus. Son rôle en pathologie générale chez l'adulte.) Paris, Thèse Méd. dact., n° 767, 1959.

159 - SEBUWUFU P.H.

Nuclear blebs in the human foetal thymus.

Nature (London), 212 : 1382-1383; 1966.

160 - SEBUWUFU P.H.

Ultrastructure of human foetal thymic cilia.

J Ultrastruct Res, 24 : 171-80; 1968.

161 - SENEZ A.

The Kurloff bodies.

Rev d Inst Bad, 3 : 61; 1922.

162 - SHELTON E.

Differentiation of mouse thymus cultures in diffusion chambers.

Amer J Anat, 119 : 341-357; 1966.

163 - SIDKY Y.A.

Effect of steroids on thymus lymphoid development in vitro.

Anat Rec, 161 : 185-195; 1968.

164 - SOLERE . et HAEGEL .

In Tuchmann-Duplessis : Embryologie.

Paris, Masson, 1968.

- 165 - SZENT-GYORGYI A., HEGYELI A. et Mc LAUGHLIN J.A.
Cancer therapy : a possible new approach.
Sciences, 140 : 1391-1392; 1963.
- 166 - TANAKA H.
Mesenchymal and epithelial reticulum in lymph nodes
and thymus of mice as revealed in the electron micro-
scopy.
Ann Report Inst Virus Res Kyoto Univ, 5 : 146-69; 1962.
- 167 - TÖRÖ I.
The cytology of the thymus gland.
Folia Biol (Praha), 7 : 145-149; 1961.
- 168 - TÖRÖ I. et coll.
Electron microscopid study of guinea pig thymus.
Acta Morph Acad Sci Hung, 14 : 275-290; 1966.
- 170 - TOSETTI D.
Observations cytochimiques de la glande thymique de
rats traités par des hormones ganadotropines ou
somatotrope.
Sperimentale, 115, 187-194; 1965. (en italien).
- 171 - TRENTINI
In Chiodi (Ref. 33).
- TUCHMANN-DUPLESSIS
Voir Solère et Coll. (Ref. 164).
- 172 - UETE T.
Mode of action of glucocorticoids. The inhibition of
amino acid incorporation by thymus subcellular frac-
tions in vitro following administration of triamcino-
lone.) Biochem Biophys Acta, 121 : 395-402; 1966.
- 173 - VERNE J. GABE M. et SCHRAMM B.
Contribution à l'étude histochimique des corpuscules
de Hassall.
Ann Histochem, 1 : 176-180; 1956.

174 - VOROBIEVA E.A.

Système lymphatique du thymus humain.

Arkh Anat Gistol Embriol, 41 : 60-66; 1961.

175 - WEAVER J.A.

Changes induced in thymus and lymph nodes of rats by administration of cortisone (adreno-cortical preparation) and sex hormones and by other procedures.

J Pathol Bact, 69 : 133-139; 1955.

176 - WEISS L.

Aspect of the reticulo-endothelial system studied with the light and the electron microscope.

Ann N-Y Acad Sc, 73 : 131-138; 1958.

177 - WEISS L.

Electron microscopic observations on the vascular barrier in the cortex of the thymus of the mouse.

Anat Rec, 145 : 413-438; 1963.

178 - WELSH R.A.

Kurloff body in the guinea pig lymphocytes.

J Ultra Res, 14 : 556-570; 1966.

179 - WHITFIELD J.H., PERRIS A.D. et YOUNDALE T.

Destruction of nuclear morphology of thymic lymphocytes by the corticosteroid cortisol.

Exp Cell Res, 52 : 349-62; 1968.

180 - WIERNIK P.H. et MAC LEOD R.H.

The effect of a single large dose of 9-alpha-fluoroprednisolone on nucleic acid polymerase activity and nucleic acid content of the rat thymus.

Acta Endocrin, 49 : 138-144; 1965.

181 - DE WINIWARTER, 1933,

In Brachet (Ref. 19).

182 - WITT H.J. et HALFPAP E.

A propos de l'antagonisme entre le thymus et les gonades. Recherches histologiques chez les rats.

Klin Wschr, 36 : 41-44; 1958.

- 183 - WITT H.J. et HALFPAP E.
Thymectomie und Gonadenfunktion bei Ratten.
Zchr Gebrutsch, 157 : 1-52; 1961.
- 184 - YOFFEY J.M., HUDSON G. et OSMOND D.G.
The lymphocyte in guinea pig bone marrow.
J Anat, 99 : 841-860, 1965.
- 185 - YOFFEY J.M.
Bone Marrow Reactions.
Londres, Edward-Arnold Ltd., 1966.
- 186 - ZOUNG-KANYI J.
Contribution à l'étude de l'anatomie macroscopique du
thymus (morphologie, vascularisation, données pondé-
rales) chez les nouveaux-nés africains.
Paris, ghèse Méd, dact., n° 653, 1964.

TABLE DES MATIERES

- Avant-Propos	2
- Plan	3
- Introduction :	
Historique	4
<u>PREMIERE PARTIE : STRUCTURE ET FONCTIONS DU THYMUS</u>	
ACQUISITIONS RECENTES	
- <u>CHAPITRE I</u> : <u>Embryologie et Anatomie</u>	
<u>Anatomie comparée</u>	
. Embryologie	8
. Anatomie	11
. Anatomie comparée	15
- <u>CHAPITRE II</u> : <u>Histogénèse et Histologie</u>	
. Histogénèse	19
. Histologie	22
- <u>CHAPITRE III</u> : <u>Approche physiologique</u>	
. Thymus et Lymphopoïèse	39
. Lymphocyte et Immunité	45
. Thymus et Immunité	53
. Autres fonctions thymiques	59
<u>SECONDE PARTIE : ACTION DES HORMONES SEXUELLES</u>	
SUR LE THYMUS	
- Chapitre I : <u>Relations entre Gonades et Thymus</u>	
. Les Involutions Thymiques	64
. Action des Gonades sur l'Involution Thymique .	69
. Action du Thymus sur les Fonctions Sexuelles .	71
- <u>Chapitre II</u> : <u>Relations Physiologiques entre</u>	
<u>Hormones Sexuelles et Thymus</u>	
. Les Hormones Sexuelles : Rappel Biochimique ..	75
. Relations entre Hormones Sexuelles et Thymus .	79
- <u>Chapitre III</u> : <u>Etudes Expérimentales de l'Action</u>	
<u>des Hormones Sexuelles sur le Thymus</u>	
. Etudes Quantitatives	84

. Etudes Qualitatives	89
. Etudes Biochimiques	91
- <u>Chapitre IV : Aspects Morphologiques de l'Etude</u> <u>Endocrinologique du Thymus</u>	
. Rôle Endocrine du Thymus	95
. Arguments Morphologiques d'une Activité Glandulaire Thymique	97
. La Cellule de Foà-Kurloff	100
<u>CONCLUSIONS</u>	105
- Bibliographie	I à XXII
- Table des Matières	110

Vu, le Président de Thèse :

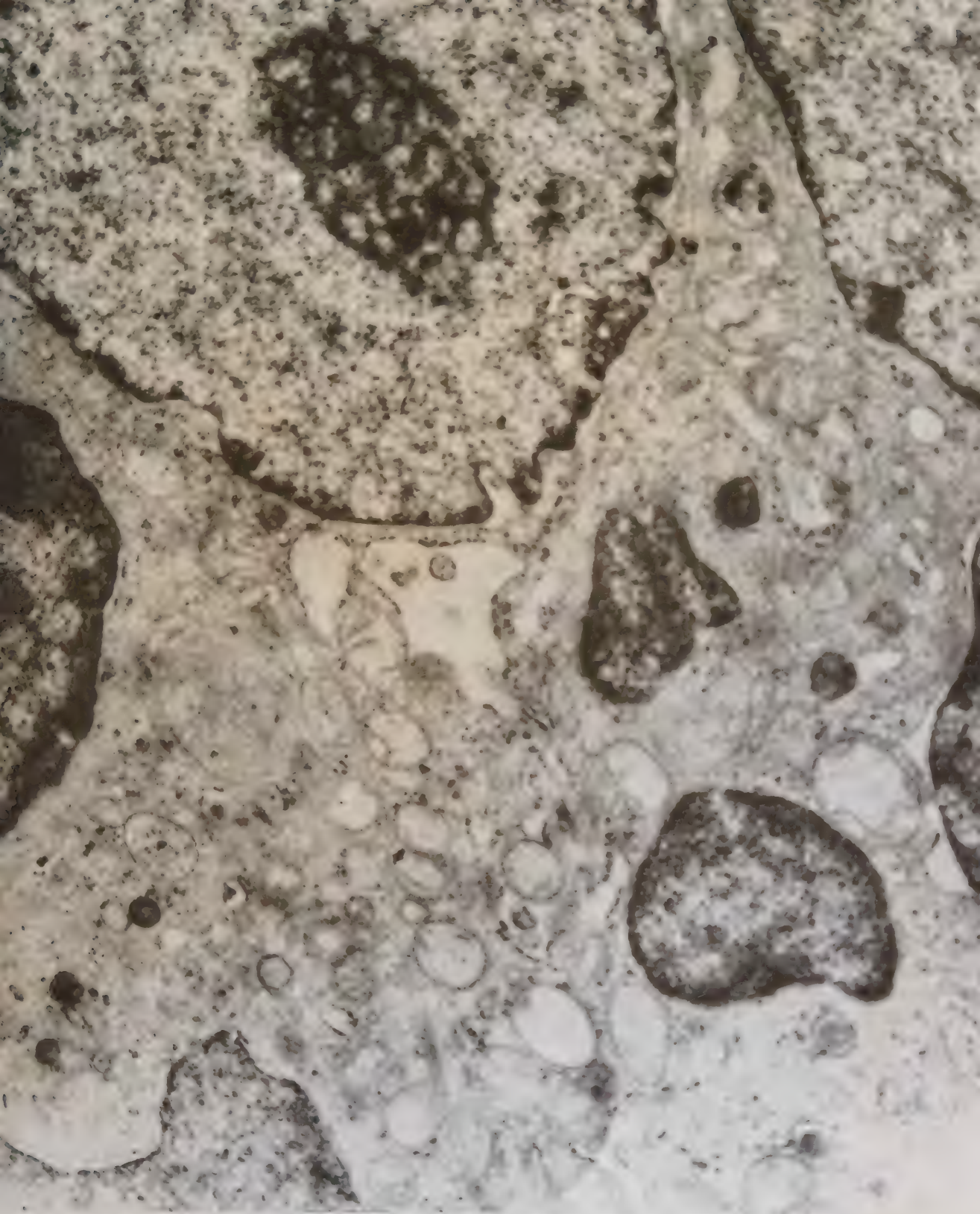
Professeur R. COUJARD

Vu, le Doyen Honoraire
Administrateur Provisoire
de la Faculté de Médecine :

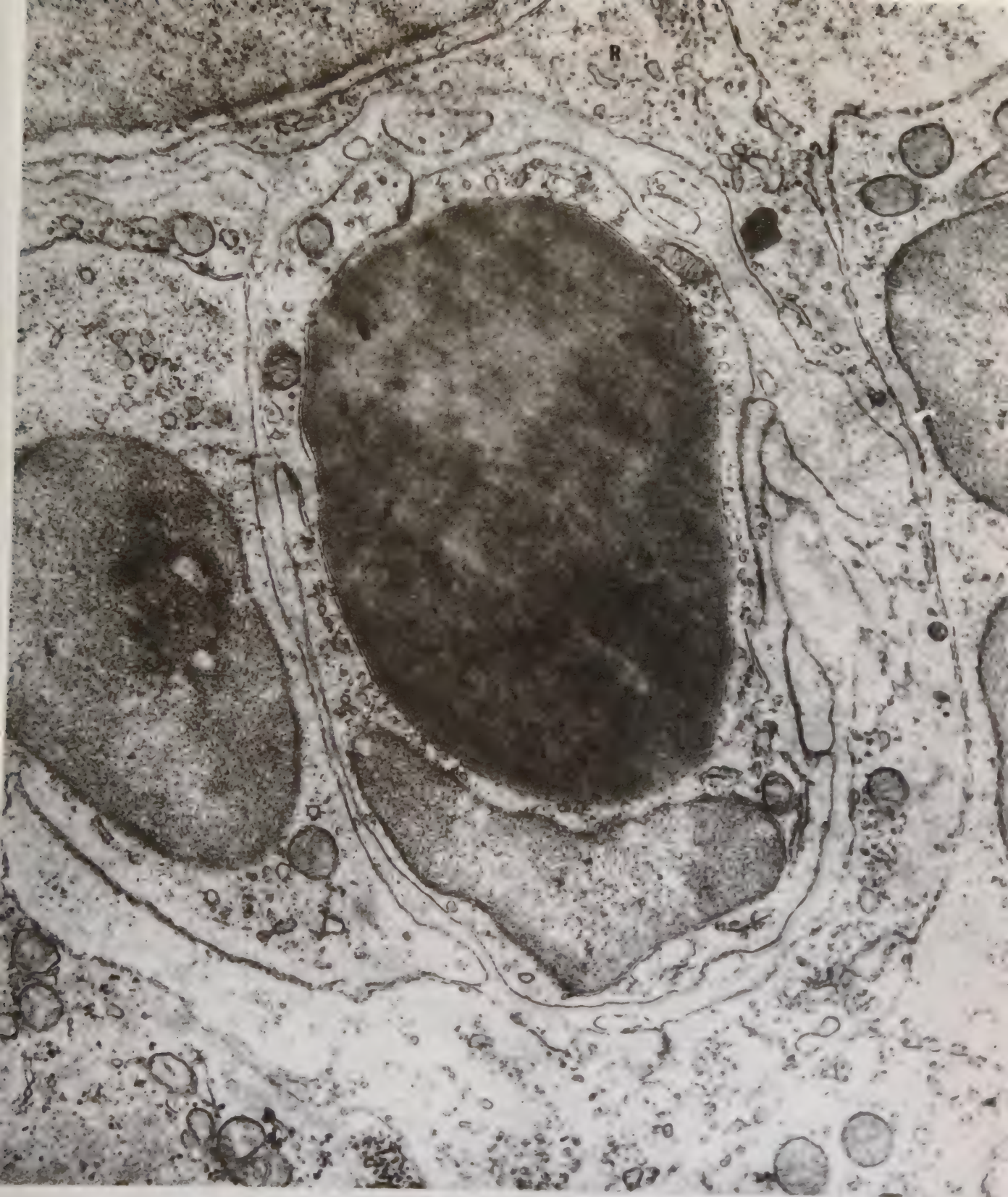
Professeur G. BROUET

Vu, et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris :

Robert MALLET

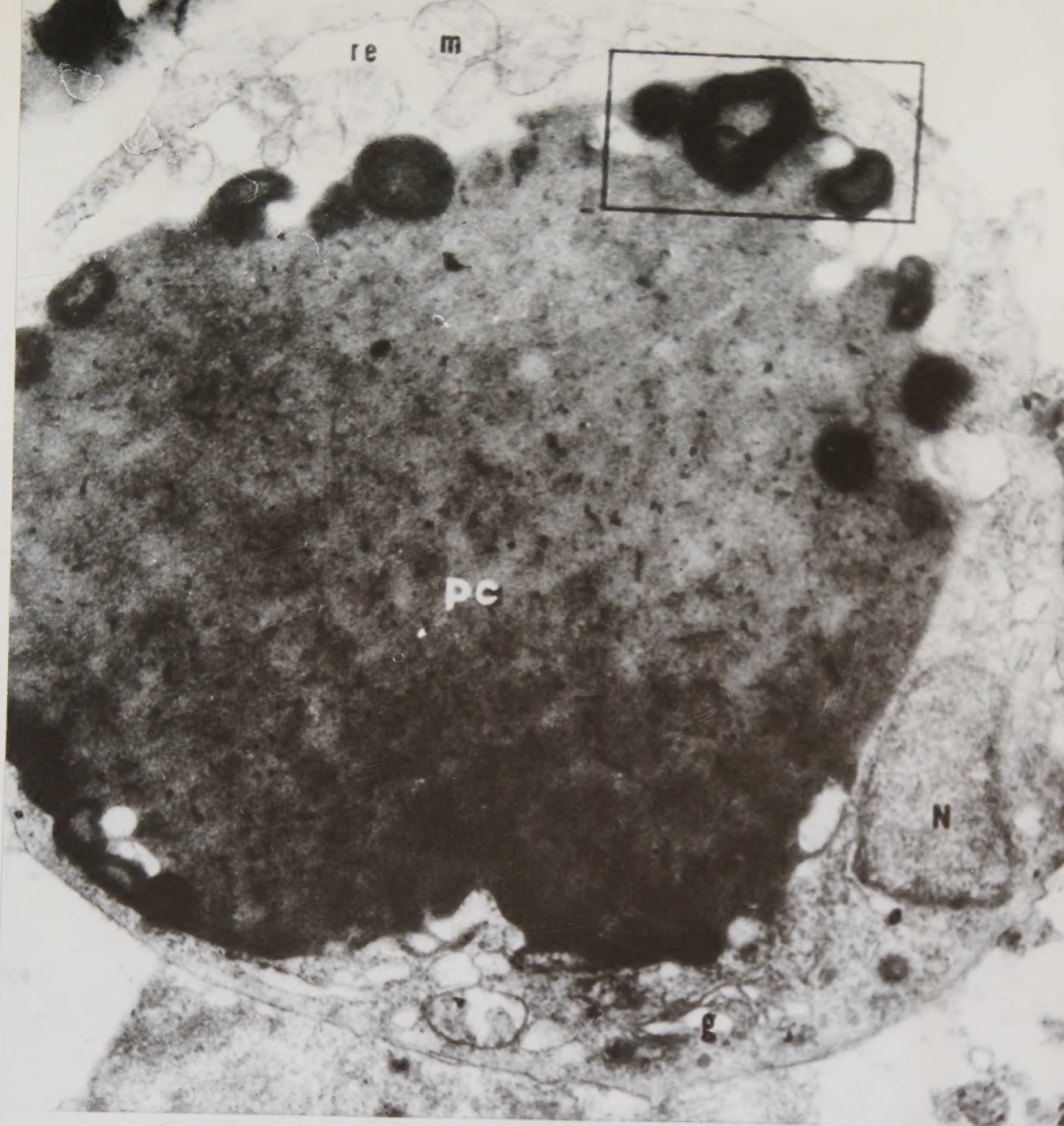


humain X 15 000. Cellule réticulaire épithéliale fourée de thymocytes. Le noyau de la cellule réticulaire est clair et nucléolé. Son cytoplasme contient des vacuoles. Cliché emprunté au Dr. J. Izard (Izard).



Cobaye. Foetus de 50 mm. Capillaire (C). Thymocytes (T). La barrière réticulaire (R) est incomplète. Le thymocyte situé à gauche est directement au contact de la paroi capillaire. X 22 000.
Cliché emprunté au Dr. J. IZARD.





Cobaye femelle de vingt jours. Cellule thymique à corps de Foà-Kurloff. Coloration au plomb. L'inclusion est formée d'une partie centrale (p.c.) électivement colorée et d'éléments annulaires périphériques. Le noyau (N) est repoussé en périphérie de la cellule. Dans le cytoplasme: des mitochondries (m), un appareil de Golgi (g) et un réticulum endoplasmique développé (r.e.). X 16 000.

Cliché reproduit de Bimes et coll. (1963) avec l'autorisation du Dr. Izard.

